

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07D 239/80, A61K 31/395, C07D 217/24, 239/96, 401/12, 239/91, 403/04, 401/04, 403/12, 403/08, 239/74, 239/78, 471/04, 215/22, 215/38, 401/08 // (C07D 471/04, 241:00, 221:00)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 99/54313

(43

A1

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

28. Oktober 1999 (28.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/02464

(22) Internationales Anmeldedatum:

13. April 1999 (13.04.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 16 983.3

17. April 1998 (17.04.98)

DE

- (71) Anmelder: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim (DE).
- (72) Erfinder: RIES, Uwe; Tannenstrasse 31, D-88400 Biberach (DE). HAUEL, Norbert; Marderweg 12, D-88433 Schemmerhofen (DE). PRIEPKE, Henning; Birkenharder Strasse 11, D-88447 Warthausen (DE). NAR, Herbert; Ulrika-Nisch-Strasse 8, D-88441 Mittelbiberach (DE). STASSEN, Jean, Marie; Berggrubenweg 11, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE).
- (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter, Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

- (54) Title: BICYCLIC COMPOUNDS HAVING AN ANTI-THROMBITIC EFFECT
- (54) Bezeichnung: BICYCLEN MIT EINER ANTITHROMBOTISCHEN WIRKUNG

(57) Abstract

The invention relates to novel 6-membered bicyclic compounds of general formula (I) R_a -Het-A-Ar- R_b , wherein R_a , R_b , A, Ar and Het have the meanings given in claim 1, their tautomers, stereoisomers, mixtures and salts and especially their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, with valuable properties. The compounds of general formula (I) above wherein R_b stands for a cyano group represent valuable intermediate products for producing the other compounds of general formula (I) above and the compounds of general formula (I) above wherein R_b represents one of the following amidino groups and their tautomers and stereoisomers have valuable pharmacological properties, especially an anti-thrombitic effect.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 6-gliedrige Bicyclen der allgemeinen Formel (I): R_a-Het-A-Ar-R_b, in der R_a, R_b, A, Ar und Het wie im Anspruch I definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R_b eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R_b eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| AL | Albanien | BS | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
|------|------------------------------|-----------|-----------------------------|----|-----------------------------|----|------------------------|
| AM | Amenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | | Republik Mazedonien | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungam | ML | Mali | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | H2 | Irland | MN | Mongolei | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | ſL | Israel | MR | Mauretanien | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MW | Malawi | US | Vereinigte Staaten von |
| CA | Kanada | IT | Italien | MX | Mexiko | | Amerika |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| l cc | Kongo | KE | Kenia | NL | Niederlande | VN | Victnam |
| СН | Schweiz | KG | Kirgisistan | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| Ct | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik | NZ | Neusceland | ZW | Zimbabwe |
| CM | Kamerun | | Korea | PL | Polen | | |
| CN | China | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CU | Kuba | KZ | Kasachstan | RO | Rumanien | | |
| cz | Tschechische Republik | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| DE | Deutschland | u | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DK | Dänemark | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |

Liberia

Singapur

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

BICYCLEN MIT EINER ANTITHROMBOTISCHEN WIRKUNG

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Bicyclen der allgemeinen Formel

$$R_a$$
 - Het - A - Ar - R_b , (I)

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b eine Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b eine der nachfolgenden Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine $C_{1\cdot 3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 2 -

gegebenenfalls durch eine Carboxy-C, -alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C1-1-Alkyl- oder C1-1-Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C., -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydro-thieno[2,3-b]pyrazinylgruppe,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen-, Phthalazinylen-, Cinnolinylen- oder Chinoxalinylenring, die jeweils im aromatischen heterocyclischen Teil durch eine C1-3-Alkyl-, Amino-, C1-3-Alkylamino- oder Di-(C1-3-Alkyl)aminogruppe substituiert sein können,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen- oder Chinoxalinylenring, die im hetereocyclischen Teil di- oder tetrahydriert sind, wobei in einem der vorstehend erwähnten dihydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine C. - Alkylgruppe substituiert sein können, eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe ersetzt ist, oder in einem der vorstehend erwähnten tetrahydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine oder zwei C, -Alkylgruppen substituiert sein können, zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind, und der Phenylteil der vorstehend erwähnten bicyclischen Ringe, in denen zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, mit dem Rest R, verknüpft ist,

R, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

- 3 -

eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkinylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl- oder Carboxygruppe

substituiert sein können,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamine- cder $Carboxy-C_{1-3}$ -alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine R1-CO-CH2-Gruppe, die im Methylenteil durch eine cder zwei zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, cder

eine C_{1-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_1 -CO-Gruppe substituiert ist, in denen

R₁ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Aminc-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- cder N-(C1-3-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, worei die vorstehend erwähnten Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrclidinc- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine $C_{1:1}$ -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- eder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- $n-C_{2-4}$ -alkylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C., -Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C., -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C: -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkoxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)carboxy-C1-3-alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt,

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 4 -

eine C1-4-Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxygruppen substituiert ist,

eine C, -Alkylgruppe, die

durch eine C_{i-3} -Alkyl- Y_1 - C_{i-3} -alkyl-, HOOC- C_{i-3} -alkyl- Y_1 - C_{i-3} -alkyl-, $Tetrazolyl-C_{1-3}-alkyl-Y_2-$, R_2NR_3- oder $R_2NR_3-C_{2-3}-alkyl-$ Gruppe und

durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, C1-3-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C13-Alkyl)-aminocarbonyl- oder C517-Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der C5-7-Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder C_{s-7} -Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der C1-4-Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, in denen

R, ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C1-3-Alkylgruppe und

R, ein Wasserstoffatom, eine C1.3-Alkyl-Y1-C1.3-alkyl-Y2-, Carboxy-C_{1.3}-alkyl-Y₁-C_{1.3}-alkyl-Y₂-, C_{1.3}-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C,.,-alkyl-Y,-Gruppe oder

R, und R, zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C1-1-Alkyloder Carboxy-C1.3-alkylgruppe substituierte C3.7-Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y, eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CC- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

- 5 -

Y2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R2NR3-Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y, und Y_2 vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C1-3-Alkyl- oder Carboxy-C1-3-alkylgruppe substituiert sein können,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{i-1} -Alkanoyl- oder Carboxy- C_{1-4} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

eine Hydroxyimino-C, -, -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C1.3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl-, Carboxy-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C1-3-Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe und durch eine Carboxy- oder Carboxy-C1-3-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, C1-6-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine $C_{1,1}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder Tetrazolyl-C1-3alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder IsochinolinsulWO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 6 -

fonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, Amino-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkylamino-C1-3-alkyl- oder Di-(C1.3-alkyl)-amino-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C1-6-Alkylamino- oder C3-7-Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C: -- alkylcarbonyl-, Carboxy-C1-3-alkylsulfonyl-, Tetrazolyl-C1-3-alkylcarbonyl- oder Carboxy-C, -, -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C1.5-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C1-3-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C1.5-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylsulfonylgruppe oder eine C1.5-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Amino-, C1-3-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine Imidazolidin-2-on-1-yl-Gruppe, die in 3-Stellung durch eine Carboxy-C1.3-alkylgruppe substituiert sein kann, oder

eine C_{1-7} -Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine C4-7-Cycloalkylamino- oder C1-4-Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy-C1-3-alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann, und

 R_b eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe.

Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxygruppen können außerdem durch eine in-vivo in eine

- 7 -

Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein oder

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen können außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxmethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C_{1-6} -Alkanol, ein Phenyl- C_{1-3} -alkanol, ein $C_{1.0}$ -Cycloalkanol, wobei ein C_{5-8} -Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C1-3-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein Cs.a-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C1-3-Alkyl-, Phenyl-C1-3-alkyl-, Phenyl-C1-3-alkoxycarbonyl- oder C2-6-Alkanoylgruppe substituiertė Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C, -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C, -- Cycloalkenol, ein C_{3-5} -Alkenol, ein Phenyl- C_{3-5} -alkenol, ein C_{3-5} -Alkinol oder Phenyl- C_{3-5} -alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C1-3-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C1-3-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

$$R_c$$
-CO-O- (R_dCR_e) -OH,

in dem R_c eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

 R_d ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

- 8 -

 R_e ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-1} -Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C1-6-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C1-6-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C1-6-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{i-16} -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Heptyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phe $nyl-C_{1-6}-alkoxycarbonylgruppe$ wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxycarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-C2-4-alkoxycarbonylgruppe, einen über eine Carbonylgruppe gebundenen Steroidalkoholrest wie den 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonyl-Rest oder eine $R_cCO-O-(R_dCR_e)-O-CO-Gruppe$, in der R_c bis R_e wie vorstehend erwähnt definiert sind,

zu verstehen:

Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie bei-

- 9 -

spielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{i-1} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- $C_{1\cdot 3}$ -alkyl- oder $C_{1\cdot 3}$ -Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C1-3-Alkyl- oder C1-3-Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C1-3-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydro-thieno[2,3-b]pyrazinylgruppe,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen-, Phthalazinylen-, Cinnolinylen- oder Chinoxalinylenring, die jeweils im aromatischen hetereocyclischen Teil durch eine C_{i-3} -Alkyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)aminogruppe substituiert sein können,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen- oder Chinoxalinylenring, die im hetereocyclischen Teil di- oder tetrahydriert sind, wobei in einem der vorstehend erwähnten dihydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können, eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe ersetzt ist, oder in einem der vorstehend erwähnten

- 10 -

tetrahydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine oder zwei C,,-Alkylgruppen substituiert sein können, zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind, und der Phenylteil der vorstehend erwähnten bicyclischen Ringe, in denen zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, mit dem Rest Ra verknüpft ist,

R, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₂₋₃-Alkenyl- oder C₂₋₃-Alkinylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C, -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können,

eine C1-3-Alkylgruppe, die durch eine C1-3-Alkanoylamino-, Carboxy-C1.3-alkylcarbonylamino- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1.3-alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine C1.4-Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C,-3-Alkoxycarbonylgruppen

oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-carboxy-C1.3-alkylamino- oder N-(C1.3-Alkyl)-C1.1-alkoxycar $bonyl-C_{1-3}-alkylaminogruppe$ substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei C1-3-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C1-3-Alkanoyl-, Carboxy-C1-4-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-4-alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

eine Hydroxyimino-C,,,-alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C1.3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C3.7-Cycloalkyl- oder C5-6-Cycloalkenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1.3-Alkyl-, C2.3-Alkenyl-, Carboxy-, C1.3-Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C1-3-Alkanoyl-, Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl- C_{1-1} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C1-3-alkylaminocarbonyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C1-6-Alkyl-, C5-7-Cycloalkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylæminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C1.3-Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C,,,-alkyl- oder Tetrazolyl-C,,,-alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy-C1-3-alkylsulfonamido-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C1-3-al- $\label{eq:carbonyl-C1-3-alkylcarbonyl-C1-3-alkylcarbonyl-, Carboxy-} kylcarbonyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylcarbonyl-, Carboxy C_{i-3}$ -alkylsulfonyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylsulfonyl-, Te $trazolyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-$, $Carboxy-C_{1-3}-alkylaminocarbonyl-$

- 12 -

oder C, -Alkoxycarbonyl-C, -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C1.5-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C, -alkyl- oder C, -a-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C1-s-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylsulfonylgruppe oder eine C1.5-Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Amino-, C1.3-Alkylamino- oder Di-(C,,-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Carboxy-C1.3-alkyl- oder C1.3-Alkoxycarbonyl-C1.3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-7} -Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{4-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy-C1-3-alkylcarbonyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine R,-CO-CH2-Gruppe, die im Methylenteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, oder

eine C_{1-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R,-CO-Gruppe substituiert ist, wobei

R₁ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C,,,-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{2-3} -Alkoxycarbonyl- C_{2-3} -alkyl-, Carboxy- C_{2-3} -alkylaminocarbony-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-aminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino-n- C_{2-4} -alkylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine $C_{1:1}$ -Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe darstellt,

und R_b eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C_{1-1} -Alkylgruppen oder durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

insbesondere die vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydro-thieno[2,3-b]pyra-

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 14 -

zinylgruppe,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen-, Phthalazinylen-, Cinnolinylen- oder Chinoxazolinylenring, die jeweils im aromatischen hetereocyclischen Teil durch eine C1-1-Alkyl-, Amino-, C1-1-Alkylamino- oder Di-(C1-1-Alkyl)aminogruppe substituiert sein können,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen- oder Chinoxazolinylenring, die im hetereocyclischen Teil di- oder tetrahydriert sind, wobei in einem der vorstehend erwähnten dihydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine C1.3-Alkylgruppe substituiert sein können, eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe ersetzt ist, oder in einem der vorstehend erwähnten tetrahydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine oder zwei C:-3-Alkylgruppen substituiert sein können, zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils dutch eine Carbonylgruppe ersetzt sind, und der Phenylteil der vorstehend erwähnten bicyclischen Ringe, in denen zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, mit dem Rest R, verknüpft ist,

R, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C1-3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl- oder C2-3-Alkinylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C1-3-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können,

eine C1-3-Alkylgruppe, die durch eine C1-3-Alkanoylamino-, Carboxy-C1-3-alkylcarbonylamino- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine C1-1-Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppen oder durch eine Pyrrolidinocarbonyloder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C1-3-alkylcarbonylamino- oder C1-3-Alkoxy-

- 15 **-**

carbonyl-C1-3-alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C1.,-Alkanoyl-, $Carboxy-C_{1-4}-alkyl-$ oder $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-4}-alkyl$ gruppe substituierte Aminogruppe,

eine $Hydroxyimino-C_{1:3}$ -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkyl-, $Carboxy-C_{i-3}$ -alkylcarbonyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{i-3} -alkylaminocarbonyl- oder C1.3-Alkoxycarbonyl-C1.3-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C2-3-Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C, -Alkylamino-C, -alkyl- oder Di-(C, -alkyl)-amino-C, -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C1.3-alkylcarbonyl-, $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-$, Tetrazolyl-C,-3-alkylcarbonyl-, Carboxy-C,-3-alkylaminocarbonyl- oder C1.3-Alkoxycarbonyl-C1.3-alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C1-5-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylsulfonylgruppe oder eine $C_{1.5}$ -Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Amino-, C1.3-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine ${\tt Carboxy-C_{1-3}-alkyl-\ oder\ C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe\ sub-}$ stituiert sein kann,

eine C_{1-7} -Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine C4-7-Cycloalkylamino- oder C1-4-Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylWO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 17 -

carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine R.-CO-CH2-Gruppe, die im Methylenteil durch zwei C, Alkylgruppen substituiert ist, oder eine C1-6-Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R,-CO-Gruppe substituiert ist, wobei

R, eine Hydroxy-, C1-3-Alkoxy-, Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-(C,,-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidinound Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C1-3-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C,,,-alkylaminocarbonyl- oder C,,,-Alkoxycarbonyl-C,,,-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, darstellt, i

 $R_{\rm b}$ eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C1-3-Alkylgruppen oder durch eine C1-16-Alkoxycarbonylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

wobei Het bevorzugt eine 1,3-Dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 1-0xo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, Chinolin-2-yl-, 1,4-Dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl-, 4H-Chinazolin-4-on-3yl-, 4-0xo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-, 2-0xo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl-, 2-Thio-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 1,8-Naphthyridin-2-yl-, 3-Oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl- oder 2-0xo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl-Gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel sind diejenigen, in denen

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 18 -

A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C1-3-Alkyl- oder C1-3-Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C:.,-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het eine 4,4-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochino-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-chinolin-2-yl-, 4-Amino-chinazolin-2-yl-, $4-(C_{1-3}-Alkylamino)$ -chinazolin-2-yl-, $4-[Di-(C_{1-3}-alkyl)-amino]$ chinazolin-2-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-chinazolin-2-yl-, 3-(C_{1-3} -Alkyl)-4H-chinazolin-4-on-2-yl-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl-, 1-(C1-3-Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydrd-chinoxalin-3-yl-, $1-(C_{1-3}-Alkyl)-2-thio-1, 2-dihydro-chinoxalin-3-yl-,$ $1-(C_{1-3}-Alkyl)-1,8-naphthyridin-2-yl-,3-0xo-3,4-dihydro$ pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl- oder 2-0xo-1,2-dihydro-pyrido-[2,3-b]pyrazin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest Ra verknüpft sind,

 $R_{\rm a}$ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl- oder C_{2-3} -Alkinylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C1-1-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carb- $\verb"oxy-C_{1-3}-alkylcarbonylamino-" oder C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-"$ carbonylaminogruppe substituiert ist,

eine C1-4-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C1-1-Alkoxycarbonylgruppe

oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -carboxy- C_{1-3} -alkylamino- oder $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ - C_{1-3} -alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei C1.3-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C1.3-Alkanoyl-, Carboxy- $C_{1,4}$ -alkyl- oder $C_{1,2}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1,4}$ -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

eine $Hydroxyimino-C_{1-3}$ -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{s-6} -Cycloalkyl- oder C_{s-6} -Cycloalkenylengruppė,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl-, Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{2-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} alkylcarbonyl-, Carboxy-C1.3-alkylaminocarbonyl- oder C1.3-Alk $oxycarbonyl-C_{1-1}-alkylaminocarbonylgruppe$ substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1.3-Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C1-3-alkylamino- $\verb|carbonyl-| oder C_{i-3}-Alkoxycarbonyl-C_{i-3}-alkylaminocarbonylgruppe|\\$ substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C1-6-Alkyl-, C5-7-Cycloalkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C1-3-Alkylgruppe substitu-

- 20 - '

iert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C,,,-alkyl- oder Tetrazolyl-C,-,-alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy-C1-3-alkylsulfonamido-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinclinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidgruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy-C1:3-alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino-C,,,-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C:,-alkylcarbonyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{i-3} -alkylsulfonyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylsulfonyl-, Te $trazolyl-C_{i-3}-alkylcarbonyl-$, $Carboxy-C_{i-3}-alkylaminocarbonyl$ oder C_{i-1} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine $C_{1.5}$ -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1.3-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylsulfonyl- oder C_{1-s} -Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Di-C1-3-Alkylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine ${\tt Carboxy-C_{1-3}-alkyl-\ oder\ C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe\ sub-leading}$ stituiert ist,

- 21 -

eine C_{3-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine $\texttt{Carboxy-C}_{1\cdot3} - \texttt{alkylcarbonyl-} \ \texttt{oder} \ \texttt{C}_{1\cdot3} - \texttt{Alkoxycarbonyl-C}_{1\cdot3} - \texttt{alkyl-} \\$ carbonylgruppe ersetzt ist,

eine R₁-CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder

eine C_{1-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_1 -CO-Gruppe substituiert ist, wobei

R, eine Hydroxy-, C,,,-Alkoxy-, Amino-, C,,,-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder $N-(C_{1:3}-Alkyl)$ -piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidinound Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C, Alkyl-, Carb $oxy-C_{1-3}-alkyl-$, $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-1}-alkyl-$, $Carboxy-C_{1-3}-alkyl$ alkylaminocarbonyl- oder C1.3-Alkoxycarbonyl-C1.3-alkyl-aminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe darstellt,

und $R_{\rm b}$ eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,-11,12,13,14,15,-16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

- 22 -

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,

Ar eine Phenylengruppe, vorzugsweise eine 1,4-Phenylengruppe,

Het eine $4-(C_{1-3}-Alkyl)$ -chinolin-2-yl- oder $1-(C_{1-3}-Alkyl)$ -2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest Ra verknüpft sind,

Ra ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom,

eine C1-3-Alkylgruppe, die durch eine C1-3-Alkanoylamino-, Carboxy-C1-3-alkylcarbonylamino- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine C1-4-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C1-3-Alkoxycarbonylgruppe

oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)- C_{1-3} -alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei C1.3-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R₁-CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder

eine C1-6-Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R,-CO-Gruppe substituiert ist, in denen

R₁ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder N-(C1-3-Alkyl)-

piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino- und Pipe-ridinogruppen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- aminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-1} -Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe darstellt,

eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-1} -Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine $C_{1.6}$ -Alkyl-, $C_{5.7}$ -Cycloal-kyl-, $C_{1.6}$ -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine $C_{1.3}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- $C_{1.3}$ -alkyl-, $C_{1.3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1.3}$ -alkyl- oder Tetrazolyl- $C_{1.3}$ -alkylgruppe ersetzt ist,

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 24 -

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₅-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alk-oxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

eine C_{3-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe ersetzt ist, und

 R_b eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-he-xyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetra-decahydro-1H-cyclopenta(a)phenanthren-3-yl)-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,

insbesondere diejenigen, in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,

- 25 -

Ar eine 1,4-Phenylengruppe,

Het eine 4-Methyl-chinolin-2-yl- oder 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest Ra verknüpft sind,

R, ein Wasserstoffatom,

eine C1-3-Alkylgruppe, die durch eine C1-3-Alkanoylamino-, Carboxy-C1.3-alkylcarbonylamino- oder C1.3-Alkoxycarbonyl-C1.3-alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine C1.4-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C1.4-Alkoxycarbonylgruppe

oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C, -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-carboxy-C1-3-alkylamino- oder N-(C1-3-Alkyl)-C1-3-alkoxy- ${\tt carbonyl-C_{1-3}-alkylaminogruppe}$ substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein können,

eine R1-CO-CH2-Gruppe, die im Methylenteil durch eine zwei oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder

eine C1-6-Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_i -CO-Gruppe substituiert ist, in denen

R, eine Hydroxy-, C1-3-Alkoxy-, Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder N-(C1.3-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C:3-Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine $C_{1\cdot 3}$ -Alkyl-, Carboxy- $C_{1\cdot 3}$ -alkyl-, $C_{1\cdot 3}$ - $Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-$, $Carboxy-C_{1-3}-alkylaminocarbony$ oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylaminocarbonylgruppe substiWO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 26 -

tuiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, oder eine 1-(C,,,-Alkyl)-pyrazolyl-5-yl-Gruppe darstellt,

eine $Hydroxyimino-C_{1-3}$ -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl-, Carboxy-, C1.3-Alkoxycarbonyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxy- $C_{1.3}$ -alkyl-, $C_{1.3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1.3}$ -alkyl-, Carboxy- $C_{1.3}$ alkylaminocarbonyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine Methylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-1} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-1} -alkylaminocarbonyloder C1.3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C1.3-Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C,.,-alkyl- oder Tetrazolyl-C,.,-alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy-C1-3-alkylsulfonamido-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)amino-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C1.3-alkylcarbonyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{i-3} -alkylsulfonyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylsulfonyl-, Tetrazolyl-C1-3-alkyl-, Carboxy-C1-3-alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C1-3-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C1.3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1.3-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C1.5-Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

eine C_{3-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5.7}-Cycloalkylamino- oder C_{1.6}-Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe ersetzt ist, und

 $R_{\rm b}$ eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonyl-gruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) 4-{[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin,

- 28 -

- (b) 4-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-carboxymethylcarbonylamino)-cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzamidin,
- (c) 4-{[7-(N-Carboxymethylaminocarbonyl-ethylamino)-4-methylchinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin,
- (d) 4-{[7-(N-(Pyridin-2-yl)-N-(2-carboxy-ethyl)-aminocarbonyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin,
- (e) 4-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin,
- (f) 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin,
- (g) 5-{[6-(1-(N-Methyl-carboxymethylcarbonylaminomethyl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-2-oxo-1,2-diHydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin

und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 1,4-Dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$\mathbf{R_a} \xrightarrow{\mathbf{NH_2}} \mathbf{CO-NH-CH_2-Ar-CN}$$

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 29 -

in der

Ar und R_a wie eingangs erwähnt definiert sind, in Gegenwart von einem Kohlensäurediesterderivat.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Pyridin, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid oder Tetralin in Gegenwart von einem Kohlensäurediesterderivat wie Phosgen oder Triphosgen bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 4-0xo-3, $4\text{-}dihydro\text{-}chi-nazolin-2-yl-Gruppe}$ und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_a$$
 COZ₁ , (III) CO-NH-CH₂ -Ar-CN

in der

Ar und R_a wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Phenoxygruppe, z.B. eine Methoxy- oder Ethoxygruppe, darstellt, in Gegenwart von einem Ammoniumsalz.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Ammoniumsalzes wie Ammoniumchlorid und in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphorpentoxid und in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N.N-Dimethylcyclohexylamin bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 150 und 250°C, vorzugsweise bei 190°C, durchgeführt.

- 30 -

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 2-0xo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Umsetzung eines Diamins der allgemeinen Formel

$$R_a$$
 , (IV)
$$NH_2$$

in der

R, wie eingangs erwähnt definiert ist und R_s ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellt, mit dem Keton der Formel

in der

Ar wie eingangs erwähnt definiert ist, oder dessen reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat des Ketons der Formel V wie dem Ethyl- oder Phenylester zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

PCT/EP99/02464

WO 99/54313

$$\label{eq:rate_conh2} \textbf{R}_{\textbf{a}} \xrightarrow{\text{CONH}_2} , \text{ (VI)}$$

$$\label{eq:conh2} \textbf{NH-CO-CH}_2\text{-Ar-CN}$$

in der

Ar und R, wie eingangs erwähnt definiert sind, in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels.

Die Cyclisierung wird in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittel wie eines Alkoholats, z.B. Natriumethylat, vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het über ein Stickstoffatom mit dem A verknüpft ist sowie A eine Methylengruppe und R, eine Cyanogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

Ra wie eingangs erwähnt definiert ist und Het ein an ein Ringstickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$Z_2-A-Ar-CN$$
 , (VIII)

in der

A und Ar wie eingangs erwähnt definiert sind und $\mathbf{Z}_{\mathbf{z}}$ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, ChloroWQ 99/54313

- 32 -

form, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het über eine C,.,-Alkyliminogruppe, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom mit dem A verknüpft ist sowie A eine Methylengruppe und R, eine Cyanogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_a$$
 - Het - Z_3 , (IX)

in der

R, und Het mit der Maßgabe wie eingangs erwähnt definiert sind, daß Z, mit einem Kohlenstoffatom des Restes Het verknüpft ist und eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$H-A'-Ar-CN$$
 , (X)

in der

Ar wie eingangs erwähnt definiert ist und A' eine Imino- oder C1-3-Alkyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als

- 33 -

Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten -CONH- und -SO2NH-Gruppen darstellt, die entweder über das Stickstoffatom oder über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Rest Het verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$V - R_a^{-1}$$
 , (XII)

in denen

A, Ar und Het wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste U oder V eine HOCO- oder HOSO2-Gruppe oder deren reaktionsfähige Derivate und der andere der Reste U oder V einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Aminoreste darstellt, der entweder über das Stickstoffatom oder über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Rest Het verknüpft ist.

Die Umsetzung einer Säure mit einem Amin wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins zweckmäßigerweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Di-

- 34 -

cyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxybenztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel X oder XI wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem entsprechenden Amin wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenyl- und Alkenylreste und R, eine Cyanogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$Z_4$$
-Het-A-Ar-CN ,(XIII)

in der

A, Ar und Het wie eingangs erwähnt definiert sind und Z, eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, ein Brom- oder Jodatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 35 -

in der

 R_s einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenyl- und Alkenylreste darstellt und Z_s einen Boronsäurerest oder eine Tri- $(C_{1-4}-Alkyl)$ -Zinngruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Toluol/Wasser, Dimethoxyethan oder Dimethylformamid in Gegenwart eines Metallkatalysators wie Bis(triphenylphosphin)-palladium-(II) chorid oder Tetrakis-(triphenylphosphin) -palladium(0) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Cäsiumcarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40 und 80°C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der $R_{\rm b}$ eine Amidinogruppe darstellt, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C1-3-Alkylgruppen substituiert sein kann:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_a$$
-Het-A-Ar — C NH Z_c (XV)

in der

A, Ar, Het und $R_{\rm a}$ wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_{ϵ} eine Alkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$R_sNH - R_7$$
 , (XVI)

- 36 -

in der

 R_s ein Wasserstoffatom, eine C_{1-1} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe und

 R_7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVI oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel XV erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung der allgemeinen Formel I mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

Eine so erhaltene Hydroxyamidinoverbindung kann gewünschtenfalls anschließend mittels Reduktion, vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, in die entsprechende Amidinoverbindung übergeführt werden.

- 37 -

j) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I. in der R, eine Amidinogruppe darstellt, die durch einen Prodrugrest substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_a$$
-Het-A-Ar ——C NH (XVII)

in der

A, Ar, Het und Ra wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$Z_7 - R_8$$
 , (XVIII)

in der

R, einen der eingangs erwähnten Prodrugreste und Z_{τ} eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chloroder Bromatom, oder eine p-Nitrophenylgruppe darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 60°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

- 38 -

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechend alkylierte Verbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkyloder Dialkylverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die im 'Het-Teil eine Carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels eines Schwefel einführenden Mittels in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels eines Halogen einführenden Mittels und anschließender Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkenyloder Alkinylfunktion enthält, so kann diese mittels katalytischer Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Verbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkenylfunktion enthält, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Carbonsäure übergeführt werden oder

- 39 -

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Enolethergruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonylverbindung übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine aliphatische Carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Umsetzung mit einem Hydroxylamin in ein entsprechendes Oxim übergeführt werden.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäurethylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II) sulfat, Zinn(II) chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 40°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie NatriumWO 99/54313 PCT/EP99/02464

carbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise mit einem Säurehalogenid oder -anhydrid in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt. Mit einer entsprechenden Säure wird diese jedoch vorzugsweise in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N, N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxy-succinimid, N, N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls in Gegenwart

- 41 -

einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25°C und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Carbonylgruppe in die entsprechende Thiocarbonylgruppe wird mit einem schwefeleinführenden Mittel wie Phosphorpentasulfid oder 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-di-thia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Carbonylgruppe in eine Halogenmethylgruppe im Het-Teil wird vorzugsweise mit einem Halogen einführenden Mittel wie einem Phosphoroxihalogenid oder einem Phosphorpentahalogenid bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des eingesetzten Phosphoroxichlorids, und die anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C durchgeführt.

Die nachträgliche katalytische Hydrierung wird Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Die nachträgliche Überführung einer Alkenylverbindung in eine entsprechende Carbonsäure wird zweckmäßigerweis mit einem Oxidationsmittel wie Natriumperiodat in Gegenwart eines Katalysators wie Rutheniumtrichorid in einem Lösungsmittel wie Methy-

lenchlorid, Acetonitril oder Methylenchlorid/Acetonitril Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

- 42 -

Die nachträgliche Oximbildung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Toluol oder Methanol/Toluol gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin und in Gegenwart eines wasserentfernenden Mittels, z.B. in Gegenwart eines Molekularsiebes, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyloder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in

Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

- 43 -

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsaureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/-Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses von einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVII, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

Die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel II wird beispielsweise in J. Org. Chem. 8, 168-171 (1943), einer Verbindung der allgemeinen Formel III in Arzneim. Forsch. 26, 516-517 (1976) und einer Verbindung der allgemeinen Formel V in Liebigs Ann. Chem. 1980, 611-621 beschrieben.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestes 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, an-

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 45 -

schließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Sauren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasaure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+) - oder (-) -Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+) - oder (-) -Menthyloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhy

droxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_{b} eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_h eine der eingangs erwähnten Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren und deren physiologisch verträglichen Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin oder Faktor Xa beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden oder Faktor Xa-hemmenden Wirkung, auf einer die aPTT-Zeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

 $A = 4 - \{ [6 - (N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino) - 1-me$ thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid,

 $B = 4 - \{ [6 - (1 - (N - Cyclopentyl - carboxymethylcarbonylamino) - cyclo$ propyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzamidin-hydrochlorid,

C = 4-{[7-(N-Carboxymethylaminocarbonyl-ethylamino)-4-methylchinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid,

 $D = 4 - \{ [7 - (N - (Pyridin - 2 - yl) - N - (2 - carboxy - ethyl) - aminocarbonyl) - (2 - carboxy - ethyl) - aminocarbonyl) - (3 - carboxy - ethyl) - (4 - carboxy - ethyl) - (5 - carboxy - ethyl) - (6 - carboxy - ethyl) - (7 - carboxy - ethyl) - (8 - carboxy - ethyl)$ 4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid,

E = 4-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid,

 $F = 4 - \{ \{6 - (1 - (Pyrrolidin-1 - yl - carbonyl) - cyclopropyl) - 1 - methyl - 2 - oxo - 1, 2 - dihydrochinoxalin - 3 - yl \} - methyl \} - benzamidin - hydrochlorid und$

 $G = 5-\{[6-(1-(N-Methyl-carboxymethylcarbonylaminomethyl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-2-oxo-1,2-dihydrochino-xalin-3-yl]-methyl\}-benzamidin-hydrochlorid$

auf ihre Wirkung auf die aPTT-Zeit-Verlängerung wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut,
PTT-Reagenz, Boehringer Mannheim (524298),
Calcium-Lösung (0.025 Mol/l), Behring Werke, Marburg
(ORH 056/57),
Diethylbarbituratacetat-Puffer, Behring Werke, Marburg (ORWH 60/61),
Biomatic B10 Koagulometer, Desaga, Wiesloch.

Durchführung:

Die Bestimmung der aPTT-Zeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Desaga.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml PTT-Reagenz gegeben. Der Ansatz wurde für drei Minuten bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0.1 ml Calcium-Lösung wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe der Calcium-Lösung die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

- 48 -

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die aPTT-Zeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

| Substanz | aPTT-Zeit |
|----------|--------------------------------|
| | (ED ₂₀₀ in μ M) |
| A | 0.950 |
| В | 0.470 |
| С | 0.550 |
| D | 0.370 |
| E | 0.160 |
| F | 0.095 |
| G | 0.170 |

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da bei therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 49 -

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung mäher erläutern:

- 50 -

Beispiel 1

4-[(7-Benzolsulfonylamino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

a. 4.4-Dimethyl-2H-3.4-dihydro-isochinolin-1.3-dion Zu 100 ml Eisessig werden portionsweise 38,5 g (0,4 Mol) Ammoniumcarbonat gegeben und danach 38 g (0,2 Mol) Dimethylhomophthalsäureanhydrid zugesetzt. Anschließend wird 30 Minuten auf 130°C und 2 Stunden auf 180°C erhitzt. Nach Abkühlung wird die Reaktionlösung auf Eis gegossen, das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 31,5 g (83,5 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,17 (Kieselgel; Methylenchlorid)

b. 4.4-Dimethyl-7-nitro-2H-3.4-dihydro-isochinolin-1.3-dion Zu 60 ml rauchender Salpetersäure werden bei 15°C, portionsweise 18,9 g (0,1 Mol) 4,4-Dimethyl-2H-3,4-dihydro-isochinolin-1,3-dion gegeben. Die Lösung wird 60 Minuten bei 15°C gerührt und auf Eiswasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 22,1 g (95,4 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 4-[(4,4-Dimethyl-7-nitro-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzonitril

4,7 g (0,02 Mol) 4,4-Dimethyl-7-nitro-2H-3,4-dihydro-isochinolin-1,3-dion werden in 40 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zugabe von 2,2 g (0,02 Mol) Kalium-tert.butylat 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 4,3 g (0,022 Mol) 4-Brommethylbenzonitril wird das Reaktionsgemisch 60 Minuten gerührt, anschließend auf Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, der Rückstand in Essigester gelöst, getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Nach Abdampfen des Lösemittels wird mit Ether digeriert, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 6.0 g (86 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

Schmelzpunkt: 172-174°C

- d. 4-[(7-Amino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-benzonitril
- 3,5 g (0,01 Mol) 4-[(4,4-Dimethyl-7-nitro-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 100 ml Methanol und 100 ml Ethanol suspendiert und nach Zugabe von 1,0 g Palladium auf Aktivkohle mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Ausbeute: 1,7 g (54,7 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

e. 4-[(7-Benzolsulfonylamino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzonitril.
638 mg (2 mMol) 4-[(7-Amino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 30 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 0,26 ml (2 mMol) Benzolsulfonsäurechlorid 30 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Anschließend wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, mit Ether und Aceton verrieben, abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 610 mg (66,5 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.11 (Kieselgel; Methylenchlorid)

f. 4-[(7-Benzolsulfonylamino-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihy-dro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

550 mg (1,2 mMol) 4-[(7-Benzolsulfonylamino-4,4-dimethyl1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-benzonitril
werden in 50 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und
18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 60 ml absolutem Ethanol gelöst und
mit 1,0 g (12 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 60 Stunden
bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand
wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Me-

- 52 -

thanol (90:10 und 85:15) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingeengt, mit Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 500 mg (81,5 % der Theorie),

 $C_{25}H_{24}N_4O_4S \times HCl (476,57/513,03)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-{[7-(Naphthalin-1-yl-sulfonylamino)-4,4-dimethyl-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 69 % der Theorie,

 $C_{29}H_{26}N_4O_4S \times HCl (526,63/563,09)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$

Beispiel 2

4-[(7-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

a N-Ally1-2-brom-5-nitro-benzamid

Zu einer Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) 2-Brom-5-nitro-benzoesäure in 70 ml Tetrahydrofuran werden 3,2 g (0,01 Mol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, 5 ml Triethylamin und eine Lösung von 570 mg (0,01 Mol) Allylamin in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 60 Minuten bei Raumtemperatur wird auf Eiswasser gegossen, das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrock-

Ausbeute: 1,6 g (54,4 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,57 (Kieselgel; Essigester/Petrolether)

b. 4-Methyl-7-nitro-2H-isochinolin-1-on

- 1,4 g (5 mMol) N-Allyl-2-brom-5-nitro-benzamid werden mit
- 160 mg Palladium(II) -acetat, 160 mg Triphenylphosphin und
- 1,2 ml Triethylamin in 2,5 ml Dimethylformamid unter Stick-

stoffatmosphäre 2 Stunden auf 110°C erhitzt. Anschließend wird in Eiswasser eingerührt und mit Eisessig auf pH 5 gestellt. Das kristalline Produkt mit Katalysator wird abgesaugt und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol 50:1 und 25:1 eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 95 mg (9,3 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 4-[(7-Nitro-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzonitril

505 mg (2,5 mMol) 4-Methyl-7-nitro-2H-isochinolin-1-on werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zugabe von 1 g Kaliumcarbonat 15 Minuten unter Stickstoffatmosphäre gerührt.

Nach Zugabe von 588 mg (3 mMol) 4-(Brommethyl)-benzonitril wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Eiswasser eingerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 505 mg (63,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 4-[(7-Amino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzonitril

500 mg (1,5 mMol) 4-[(7-Nitro-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-benzonitril werden in 20 ml Methylen-chlorid und 80 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0,5 g Palladium auf Aktivkohle (10%) 1 Stunde mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 395 mg (91 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-[(7-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzonitril

375 mg (1,3 mMol) 4-[(7-Amino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1Hisochinolin-2-yl)-methyl]-benzonitril, 264 mg (1,5 mMol) Ben-

- 54 -

zolsulfonsäurechlorid und 50 mg Dimethylaminopyridin werden in 25 ml Pyridin unter Stickstoffatmosphäre 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigsäure auf pH 4 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 360 mg (64,9 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-[(7-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Benzolsulfonylamino-4-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 57,4 % der Theorie, $C_{24}H_{23}N_4O_3S \times HCl (446,5/492,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$

Beispiel 3

4-[(7-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2.4-dion-3-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Amino-N-(4-cyano-benzyl)-4-nitro-benzamid

31,7 g (0,17 Mol) 4-Nitro-anthranilsäure werden in 350 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 45,4 g (0,28 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol 30 Minuten bei 50°C gerührt. Danach wird eine Lösung von 23 g (0,17 Mol) 4-Aminomethyl-benzonitril in 100 ml Dimethylformamid zugetropft und 2 Stunden bei 50°C gerührt. Die Lösung wird eingedampft, in Essigester gelöst und mit Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (97:3) eluiert.

Ausbeute: 33,8 g (66 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.65 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

b. 4-[(7-Nitro-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-me-thyll-benzonitril

33,5 g (0,11 Mol) 2-Amino-N-(4-cyano-benzyl)-4-nitro-benzamid werden in 275 ml Pyridin gelöst und portionsweise mit 33,6 g (0,11 Mol) Triphosgen versetzt, wobei die Temperatur bis auf 50°C ansteigt. Nach 2 Stunden bei 70°C wird das Pyridin im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 35,8 g (98 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton = 9:1)

c. 4-[(7-Nitro-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1c aus 4-[(7-Nitro-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl]-benzonitril, Propyliodid und Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.76 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

d. 4-[(7-Amino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyll-benzonitril

5,0 g (0,014 Mol) 4-[(7-Nitro-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-china-zolin-2,4-dion-3-yl)-methyl]-benzonitril werden in 150 ml Methanol und 150 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 4 g Raney-Nickel 7 Stunden mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösemittel abdestilliert und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Essigester/Ammoniak (97:3:0.3) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,9 g (40 % der Theorie),

- 56 -

e. 4-[(7-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2.4-dion-3-yl)-methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel le aus 4-[(7-Amino-1-n-propyl-1,4dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl]-benzonitril, Benzolsulfonsäurechlorid und Dimethylaminopyridin in Pyridin.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.88 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

f. 4-[(7-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2.4-dion-3-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Benzolsulfonylamino-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl]benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

 $C_{25}H_{25}N_5O_4S \times HCl (491,57/528,03)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[7-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 66 % der Theorie,

 $C_{28}H_{27}N_6O_4S \times HCl (542,63/579,10)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 543$

 $(M+Na)^{+} = 565$

 $(M+2Na)^{++} = 294$

(2) 4-{[7-(Naphthalin-1-yl-sulfonylamino)-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid .

Ausbeute: 80 % der Theorie,

 $C_{29}H_{27}N_5O_4S \times HCl (541,64/578,11)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 542$

 $(M+Na)^{+} = 564$

(3) 4-{[7-(Naphthalin-2-yl-sulfonylamino)-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlo-rid

- 57 -

Ausbeute: 98 % der Theorie,

 $C_{29}H_{27}N_{5}O_{4}S \times HCl (541,64/578,11)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 542$

(4) 4-[(7-Benzolsulfonylamino-1-ethoxycarbonylmethyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 59 % der Theorie,

 $C_{26}H_{25}N_5O_6S \times HCl (535,59/572,06)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 536$

Beispiel 4

4-{[7-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl]-methyl}-benzamidin-dihydrochlorid

a. 4-{[7-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylami-no)-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl}-me-thyl}-benzonitril

800 mg (1,52 mMol) 4-[(7-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-n-pro-pyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-methyl]-benzoni-tril, 260 mg (1,8 mMol) Dimethylaminoethylchlorid, 350 mg (2,3 mMol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0)undec-7-en und 1,5 g Kalium-carbonat werden in 120 ml Aceton 30 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert und mit Wasser versetzt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (97,5 : 2,5) eluiert.

Ausbeute: 500 mg (55 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9,5:0,5)

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 58 -

b. 4-{[7-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-n-propyl-1,4-dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl]-methvl}-benzamidin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[7-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-n-propyl-1,4-dihydro-2Hchinazolin-2,4-dion-3-yl]-methyl}-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 92 % der Theorie,

 $C_{32}H_{35}N_{7}O_{4}S \times 2 \text{ HCl } (613,75/686,67)$

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 614 $(M+2 H)^{++} = 307.6$

Beispiel 5

4-[(7-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Methyl-7-nitro-3H-chinazolin-4-on

18,2 g (0,1 Mol) 2-Amino-4-nitro-benzoesäure werden in 100 ml Ethylenglykolmonoethylether gelöst und nach Zugabe von 18,6 g (0,15 Mol) Acetimidsäureethylester und 24 ml (0,17 Mol) Triethylamin 9 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der Niederschlag abgesaugt, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (97:3) eluiert. Ausbeute: 7,3 g (35,8 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

b. 4-[(2-Methyl-7-nitro-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-methyl]benzonitril

8,0 g (0,04 Mol) 2-Methyl-7-nitro-3H-chinazolin-4-on werden in 100 ml Aceton verrührt und nach Zugabe von 5,5 g (0,04 Mol) Kaliumcarbonat und 7,8 g (0,04 Mol) p-Cyanobenzylbromid 4 Stunden bei Raumtemperatur und 4 Stunden bei 50°C gerührt. Nach Filtration wird die Mutterlauge eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (99:1 und 98:2) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 4,2 g (34 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9,5:0,5)

c. 4-[(7-Amino-2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 3d aus 4-[(2-Methyl-7-nitro-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Raney-Nickel/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9,5:0,5)

d. 4-[(7-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 1e aus 4-[(7-Amino-2-methyl-4-oxo-4H-chinazolin-3-yl)-methyl]-benzonitril, Benzolsulfonsäurechlorid und Dimethylaminopyridin in Pyridin.

Ausbeute: 90 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

e. 4-[(7-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

 $C_{23}H_{21}N_{5}O_{3}S \times HCl (447,53/484,00)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[7-(N-(2-dimethylaminoethyl)-benzolsulfonylamino)-2-me-thyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl}-methyl}-benzamidin-dihydrochlorid Ausbeute: 65 % der Theorie,

 $C_{27}H_{30}N_{6}O_{3}S \times HCl (518,65/555,12)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 519$

 $(M+2H)^{++} = 260$

- 60 -

(2) 4-[(6-Benzolsulfonylamino-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 100 % der Theorie,

 $C_{23}H_{21}N_{5}O_{3}S \times HCl (447,53/484,00)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$

(3) 4-{[6-(N-(2-dimethylaminoethyl)-benzolsulfonylamino)-2-methyl-4H-chinazolin-4-on-3-yl]-methyl}-benzamidin-dihydrochlorid Ausbeute: 93 % der Theorie,

 $C_{27}H_{30}N_6O_3S \times HCl (518,65/555,12)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 519$

 $(M+2H)^{++} = 260$

Beispiel 6

4-[(6-Benzolsulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)methyll-benzamidin-hydrochlorid

a. (4-Cyano-phenyl)-essigsäure-methylester

30,0 g (0,15 Mol) 4-Brommethyl-benzonitril, 2,0 ml (0,12 Mol) Eisenpentacarbonyl, 29,0 g Kaliumcarbonat, 10,0 ml Mesitylen und 250 ml absolutes Methanol werden in einem Druckgefäß vorgelegt und ca. 3,5 l Kohlenmonoxidgas eingeleitet. Die Reaktion wird 16 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, mit Wasser versetzt, mit Salzsäure neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9:1, 8:2 und 7:3) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 18,3 g (69,4 % der Theorie),

 $C_{10}H_9NO_2$ (175,2)

Massenspektrum: M+ = 175

b. (4-Cyano-phenyl)-essigsäure

14,2 g (0,081 Mol) (4-Cyano-phenyl)-essigsäure-methylester werden in 100 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 20 ml Natronlauge 2N 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser und Eisessig versetzt. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt und getrock-

Ausbeute: 10,3 g (78 % der Theorie).

c. 2-[2-(4-Cyano-phenyl)-acetylamino]-5-nitro-benzoesäuremethylester

4,8 g (3 mMol) (4-Cyano-phenyl)-essigsäure werden in 25 ml Methylenchlorid suspendiert und nach Zugabe von 5 ml Thionylchlorid 15 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Chlorbenzol gelöst und nach Zugabe von 4,9 g (2,5 mMol) 2-Amino-5-nitro-benzoesäuremethylester 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Chlorbenzol wird zu 3/4 des Volumens abdestilliert und der Rückstand mit Ether/Petrolether versetzt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 5,7 g (69,4 % der Theorie).

d. 4-[(6-Nitro-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-methyl]benzonitril

1,6 g (5 mMol) 2-[2-(4-Cyano-phenyl)-acetylamino]-5-nitrobenzoesäure-methylester, 1,1 g (20 mMol) Ammoniumchlorid, 3,0 g (21 mMol) Phosphorpentoxid und 2,5 g (20 mMol) N,N-Dimethylcyclohexylamin werden 30 Minuten bei 190°C gerührt. Danach wird auf 100°C abgekühlt, mit 2N Natronlauge auf pH 8 gestellt und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und anfangs mit Petrolether/Essigester (1:1) und dann mit Essigester/Ethanol (9:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 365 mg (23,8 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

- 62 -

e. 4-[(6-Amino-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-methyl]-

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[(6-Nitro-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-methyl]-benzonitril und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Ethanol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.26 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-[(6-Benzolsulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel le. aus 4-[(6-Amino-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)-methyl]-benzonitril, Benzolsulfonsäurechlorid und Dimethylaminopyridin in Pyridin.

Ausbeute: 80,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-237°C

g. 4-[(6-Benzolsulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)methyll-benzamidin-hydrochlorid____

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 48,3 % der Theorie,

 $C_{22}H_{19}N_5O_3S \times HCl (433,49/469,95)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 434$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 28,7 % der Theorie,

 $C_{25}H_{20}N_6O_3S \times HCl (484,54/521,00)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 485$

- 63 -

(2) 4-[(6-Benzolsulfonylamino-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 20,9 % der Theorie,

 $C_{23}H_{21}N_5O_3S \times HCl (447,51/483,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$

Beispiel 7

4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Methylamino-5-nitro-anilin

3,3 g (20 mMol) 2-Fluor-5-nitro-anilin werden in 50 ml Methylaminlösung (40%) gelöst und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3,3 g (98,8 % der Theorie), Rf-Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester)

b. 2-Acetylamino-2-(4-cyano-benzyl)-malonsäure-diethylester

3.0 g Natrium werden in 100 ml Ethanol gelöst und anschließend mit einer Lösung von 27,7 g (0,127 Mol) Acetamidomalonsäurediethylester und 6,4 g (0,04 Mol) Kaliumiodid in 200 ml Dioxan versetzt. Danach wird eine Lösung von 25 g (0,127 Mol) 4-Cyanobenzylbromid in 200 ml Dioxan zugetropft und die Reaktion 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert, das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand mit Petrolether kristallisiert und abgesaugt.

Ausbeute: 41,1 g (97% der Theorie),

Rf-Wert: 0.62 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1:1)

Schmelzpunkt: 177-78°C

c. 2-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-propionsäure

40 g (0,12 Mol) 2-Acetylamino-2-(4-cyano-benzyl)-malonsäurediethylester werden in 110 ml Eisessig, 50 ml konzentrierter Salzsäure und 135 ml Wasser gelöst und 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Isopropanol/Ether kristallisiert, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 18,6 g (68% der Theorie),

Rf-Wert: 0.37 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1:1)

d. 4-[(5-0xo-2-trifluormethyl-4,5-dihydro-oxazol-4-yl)-methyl]-benzonitril

5,7 g (2,5 mMol) 2-Amino-3-(4-cyano-phenyl)-propionsäure werden in 26,3 g (12,5 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid gelöst und 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 3,6 g (53 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.71 (Kieselgel; Methylethylketon/Xylol = 1:1)

e. 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure

3,5 g (0,013 Mol) 4-[(5-0xo-2-trifluoromethyl-4,5-dihydro-oxa-zol-4-yl)-methyl]-benzonitril werden in 20 ml Trifluoressigsäure 70 % gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,8 g (75 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.2 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

- f. 4-[(6-Nitro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyll-benzonitril
- 1,0 g (6,3 mMol) 2-Methylamino-5-nitro-anilin und 1,2 g (6,3 mMol) 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure werden in 15 ml Ethanol 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird abgekühlt, der ausgefallene Niedeschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1,3 g (64,3 % der Theorie), Rf-Wert: 0.76 (Kieselgel; Essigester)

g. 4-[(6-Amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 3d aus 4-[(6-Nitro-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.3 (Kieselgel; Essigester)

h. 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxa-lin-3-yl)-methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel le aus 4-[(6-Amino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Benzolsulfonsäurechlorid in Pyridin.

Ausbeute: 90,9 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.71 (Kieselgel; Essigester)

i. 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxa-lin-3-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-Benzolsulfonylamino-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 49,5 % der Theorie,

 $C_{23}H_{21}N_5O_3S \times HC1 (447,51/483,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-di-hydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 47,7 % der Theorie,

 $C_{26}H_{22}N_6O_3S \times HCl (498,56/535,02)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$

(2) 4-[(6-tert.Butylcarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxa-lin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 37 % der Theorie, $C_{22}H_{24}N_4O_2 \times HCl (376,5/412,9)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 377$

(3) 4-[(6-(1-Methyl-cyclopentan-1-yl-carbonyl]-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 47 % der Theorie, $C_{24}H_{26}N_4O_2 \times HCl (402,5/439,0)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 403$

(4) 4-{(6-Brom-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 80 % der Theorie, $C_{17}H_{15}BrN_4O \times HCl (371,26/407,72)$

(5) 4-[(6-(2-Methyl-propionyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 74,9 % der Theorie, $C_{21}H_{22}N_4O_2 \times HCl (362,44/398,9)$

Massenspektrum: $M^+ = 370/2$ (Br)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$

(6) 4-[(6-(1-Ethoxycarbonylmethyloxyimino-ethyliden)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 98 % der Theorie, $C_{23}H_{25}N_5O_4 \times HCl (435,49/471,96)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$

(7) 4-[(6-Propionyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 100 % der Theorie, $C_{20}H_{20}N_4O_2 \times HCl (348,40/384,88)$

Massenspektrum: M+ = 348

- 67 -

Beispiel 8

4-{[6-(N-Methoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

a. 4-{[6-(N-Methoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)l-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzonitril
2,0 g (4,15 mMol) 4-{[6-(Chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril werden in
150 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0,2 g
(4,15 mMol) Natriumhydrid (50% in Öl) 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,47 ml (4,15 mMol) Bromessigsäureethylester wird das Reaktionsgemisch 5 Stunden gerührt.
Der Niederschlag wird abgesaugt, die Mutterlauge eingedampft
und an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und dann mit Petrolether/Essigester (55:45) eluiert wird.
Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
Ausbeute: 1,7 g (59,1 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.4 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:1)

b. 4-{[6-(N-Methoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(N-Methoxycarbonyl-methyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl}-methyl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcar-bonat in Ethanol.

Ausbeute: 62,5 % der Theorie, $C_{29}H_{26}N_{6}O_{5}S \times HCl$ (570,61/607,08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$

Beispiel 9

4-{[6-(N-Methoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-ethoxycarbonyl-benzamidin

450 mg (0,74 mMol) 4-{[6-(N-Methoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl}methyl}-benzamidin-hydrochlorid werden in 30 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 0,3 g (2,2 mMol) Kaliumcarbonat 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0,07 ml (0,74 mMol) Chlorameisensäureethylester zugegeben und 1 Stunde nachgerührt. Die Wasserphase wird abgetrennt, die organische Phase getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 430 mg (89,6 % der Theorie),

 $C_{32}H_{30}N_6O_5S$ (642,68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 643$

 $(M+Na)^{+} = 665$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[6-(N-Methoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-cyclohexyloxycarbonylbenzamidin

Ausbeute: 63,7 % der Theorie,

C36H36N6O7S (696,78)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 697$

(2) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-methoxycarbonylbenzamidin

Ausbeute: 23,2 % der Theorie,

 $C_{32}H_{30}N_{6}O_{7}S \times HCl (642,69)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 643$

- 69 -

(3) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-benzyloxycarbonylbenzamidin

Ausbeute: 20,7 % der Theorie,

 $C_{38}H_{34}N_{6}O_{7}S$ (718,78)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 719$

 $(M+Na)^{+} = 741$

(4) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-{17-(1,5dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,-16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl}-oxycarbonylbenzamidin

Ausbeute: 31 % der Theorie,

C₅₈H₇₂N₆O₇S (997,32)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 997$

 $(M+Na)^+ = 1019$

(5) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-n-octyloxycarbonyl-benzamidin

Ausbeute: 81,8 % der Theorie,

 $C_{39}H_{44}N_{6}O_{7}S$ (740,78)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 741$

 $(M+2H)^{++} = 371$

(6) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N-(n-hexyloxycarbonyl)-benzamidin

Ausbeute: 73,4 % der Theorie,

 $C_{37}H_{40}N_{6}O_{7}S$ (712,82)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 713$

(7) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N-(n-heptyloxycarbonyl)-benzamidin

- 70 -

Ausbeute: 72 % der Theorie,

 $C_{38}H_{42}N_{6}O_{7}S$ (726,85)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 727$

(8) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N-(n-hexadecyloxycarbonyl) -benzamidin

Ausbeute: 87,4 % der Theorie,

 $C_{47}H_{60}N_{6}O_{7}S$ (853,10)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 853$

 $(M+Na)^+ = 875$

(9) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl}-methyl}-N-(2-methoxyethyloxycarbonyl)-benzamidin

Ausbeute: 68,5 % der Theorie,

 $C_{34}H_{34}N_{6}O_{8}S$ (686,75)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 687$

Beispiel 10

4-{[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid _

300 mg (0,49 mMol) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-ylsulfonylamino) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid werden in 5 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 4,9 ml 1N Natronlauge 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Salzsäure angesäuert und 5 Stunden gerührt. Anschließend wird eingedampft, mit Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 220 mg (75,9 % der Theorie),

 $C_{28}H_{24}N_6O_5S \times HCl (556,60/593,06)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 557$

 $(M+Na)^{+} = 579$

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 71 -

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[6-(N-(2-Carboxyethyl)-N-isobutyl-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrocninoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 43 % der Theorie,

 $C_{25}H_{29}N_5O_4 \times HC1 (463,5/500,0)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 464$

(2) 4-{[6-(N-(2-Carboxyethyl-N-phenyl-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 44 % der Theorie,

 $C_{27}H_{25}N_5O_4 \times HCl (483,54/520,01)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$

 $(M+Na)^+ = 506$

(3) $4-\{[6-(1-Carboxymethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-4-isobutyl-1-methyl-1-met$ 2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 51 % der Theorie,

 $C_{26}H_{28}N_6O_3 \times HCl (472,56/509,02)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 473$

 $(M+2H)^{++} = 237$

(4) 4-{[6-(N-Cyclopentyl-carboxymethylsulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 28,8 % der Theorie,

 $C_{24}H_{27}N_5O_5S \times HCl (497,59/534,05)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$

 $(M+Na)^+ = 520$

- 72 -

(5) 4-{[6-(1-Carboxymethylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 69,8 % der Theorie, $C_{23}H_{25}N_{5}O_{4} \times HCl (435,9/472,36)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$

(6) 4-{[6-(1-Carboxymethylaminocarbonyl-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1, 2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 65,7 % der Theorie, $C_{23}H_{23}N_5O_4 \times HCl (433,48/469,94)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 434$

(7) 4-{[6-(1-Carboxymethylcarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 97 % der Theòrie,

 $C_{27}H_{36}N_{6}O_{5} \times HCl (518,58/555,05)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 519$ $(M+Na)^+ = 541$

(8) 4-{[6-(1-(N-Methyl-carboxymethylaminocarbonyl)-1-methylethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 58 % der Theorie,

 $C_{24}H_{27}N_5O_4 \times HCl (449,52/485,99)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 450$

(9) 4-{[6-(1-Carboxymethyloxyimino-ethyliden)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 56 % der Theorie, $C_{21}H_{21}N_5O_4 \times HCl (407,44/443,9)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 408$

```
- 73 -
(10) 4-{[6-(1-(N-Methyl-N-(2-carboxyethyl)-aminocarbonyl)-
cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-me-
thyl}-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 95 % der Theorie,
C_{25}H_{27}N_{5}O_{4} \times HCl (461,53/498,0)
Massenspektrum: (M+H)^{+} = 462
                 (M+Na)^+ = 484
(11) 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-2-carboxymethyl-
ethyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benz-
amidin-hydrochlorid
Ausbeute: 65,2 % der Theorie,
C_{25}H_{27}N_5O_4 \times HCl (461,50/497,99)
Massenspektrum: (M+H)^+ = 462
                  (M+Na)^{+} = 484
(12) 4-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-carboxymethylcarbonylamino)-cyclo-
propyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-
benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 54 % der Theorie,
C_{28}H_{31}N_{5}O_{4} \times HCl (501,59/538,06)
Massenspektrum: (M+H)^+ = 502
                  (M+Na)^+ = 524
(13) 4-{[7-(2-Carboxyethyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-
oxo}-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 79 % der Theorie,
C_{26}H_{23}N_3O_3 \times HCl (425,49/461,95)
Massenspektrum: (M+H)^+ = 426
                  (M+Na)^{+} = 448
 (14) 4-{[7-(2-(E)-Carboxyethenyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-
 2-yll-oxo}-benzamidin-hydrochlorid
```

Ausbeute: 33 % der Theorie,

 $C_{26}H_{21}N_3O_3 \times HCl (423,47/459,94)$

- 74 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 424$ $(M+Na)^+ = 446$

(15) 4-{[7-(3-Carboxymethylamino-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 79 % der Theorie,

 $C_{25}H_{22}N_4O_3 \times HCl (426,48/462,94)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 427$

 $(M+Na)^{+} = 449$

 $(M+2Na)^{++} = 236$

(16) 4-{[7-(2-Carboxy-2-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 96 % der Theorie,

 $C_{21}H_{21}N_3O_3 \times HCl (363,42/399,88)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 364$

 $(M+Na)^{+} = 386$

(17) 4-{[7-(4-Carboxymethylaminocarbonyl-phenyl)-4-methylchinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 92 % der Theorie,

 $C_{26}H_{22}N_4O_4 \times HCl (454,49/490,96)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 455$

(18) 4-[(7-Carboxymethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 75 % der Theorie,

 $C_{19}H_{17}N_{3}O_{3} \times HCl (335,37/371,83)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 336$

 $(M+Na)^{+} = 358$

(19) 4-{[7-(2-Methyl-5-carboxymethylaminocarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 66 % der Theorie,

 $C_{27}H_{24}N_4O_4 \times HCl (468,57/505,03)$

- 75 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 469$ $(M+Na)^{+} = 491$

(20) 4-{[7-((E)-2-Carboxy-1-methyl-ethenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 75 % der Theorie,

 $C_{21}H_{19}N_3O_3 \times HCl (361,41/397,87)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 362$

(21) 4-{[7-(2-Carboxy-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 59 % der Theorie,

 $C_{21}H_{21}N_3O_3 \times HCl (363,42/399,88)$

Massenspektrum: (M+H) + = 364

 $(M+Na)^{+} = 386$

(22) 4-{[7-(2-Carboxymethylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 91 % der Theorie,

 $C_{23}H_{24}N_4O_4 \times HCl (420,48/456,94)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$

 $(M+Na)^{+} = 443$

(23) 4-{[7-(1-Carboxymethylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 96 % der Theorie,

 $C_{23}H_{24}N_4O_4 \times HCl (420,47/456,94)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$

 $(M+Na)^{+} = 443$

(24) 4-{[7-(3-Carboxymethyl-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 52,7 % der Theorie,

 $C_{22}H_{21}N_5O_4 \times HCl (419,4/479,5)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 420$

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 76 -

 $(M+Na)^{+} = 442$

(25) 4-{[7-(N-Ethyl-carboxymethylcarbonylamino)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 11,3 % der Theorie,

 $C_{22}H_{22}N_4O_4 \times HCl (406,4/442,87)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 407$

 $(M+Na)^{+} = 429$

(26) 4-{[7-(N-Carboxymethylaminocarbonyl-ethylamino)-4-methylchinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 39,6 % der Theorie,

 $C_{22}H_{23}N_5O_4 \times HCl (421,5/461,6)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 422$

 $(M+Na)^{+} = 444$

(27) 4-{[7-(N-(Pyridin-2-yl)-N-(2-carboxy-ethyl)-aminocarbo-

nyl) -4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 79 % der Theorie,

 $C_{26}H_{23}N_5O_4 \times HCl (469,51/505,98)$

Massenspektrum: (M+H) + = 470

 $(M+Na)^+$

 $(M-H+2Na)^+ = 514$

(28) 4-{[7-(1-Carboxymethyloxyimino-ethyliden)-4-methyl-chinolin-2-yl]-amino}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 98 % der Theorie,

 $C_{21}H_{21}N_5O_3 \times HCl (391,44/427,9)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 392$

 $(M+Na)^{+} = 414$

 $(M-H)^{-} = 390$

(29) 4-[(6-Carboxymethyloxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 59 % der Theorie,

 $C_{19}H_{17}N_3O_4 \times HCl (351,37/387,83)$

- 77 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 352$ $(M+Na)^{+} = 374$

(30) 4-{[7-(1-(2-Carboxyethyl-carbonylamino)-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 85 % der Theorie,

 $C_{24}H_{26}N_4O_4 \times HCl (434,5/470,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 435$ $(M+Na)^{+} = 457$ $(M+K)^{+} = 473$

- (31) 4-{[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-difluormethyl}-benzamidin-hydrochlorid
- (32) 2-{[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-tHiophen-5-ylamidin-hydrochlorid
- (33) 2-{[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-thiazol-5-ylamidin-hydrochlorid
- (34) 5-{[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-pyridin-2-ylamidin-hydrochlorid
- (35) 2-{[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-pyridin-5-ylamidin-hydrochlorid
- (36) 4-{[6-(N-(2-Carboxyethyl)-N-(2-pyridyl)-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

(37) 4-{[6-(1-(2-Carboxyethyl)-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

- 78 -

PCT/EP99/02464

- (38) 4-{[6-(N-Cyclopentyl-2-carboxyethylsulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzamidin-hydrochlorid
- (39) 4-{[6-(1-(2-Carboxyethylamino)-1-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid
- (40) 4-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-carboxymethylcarbonylamino)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-difluormethyl}-benzamidin-hydrochlorid
- (41) 2-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-carboxymethylcarbonylamino)-cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1, 2-dihydrochinoxalin-3-yl] -methyl}thiophen-5-yl-amidin-hydrochlorid
- (42) 2-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-carboxymethylcarbonylamino)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}thiazol-5-yl-amidin-hydrochlorid
- (43) 5-{[6-(1-[N-cyclopentyl-carboxymethylcarbonylamino)-cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}pyridin-2-yl-amidin-hydrochlorid
- (44) 2-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-carboxymethylcarbonylamino)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-pyridin-5-yl-amidin-hydrochlorid
- (45) 5-{[6-(1-(N-Methyl-carboxymethylcarbonylaminomethyl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 87 % der Theorie, $C_{29}H_{34}N_{6}O_{5} \times HCl \quad (546.63/583.09)$

Massenspektrum: $(M+H)^{+} = 547$ $(M-H)^{+} = 545$ $(M+Na)^{+} = 569$

(46) 5-{[6-(1-(Carboxymethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbo-nyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 90 % der Theorie, $C_{26}H_{30}N_6O_4 \times HCl$ (490.57/527.02) Massenspektrum: (M+H)* = 491

Beispiel 11

4-{[6-(2-Dimethylaminoethylsulfonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihy-drochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-dihydrochlorid

a. [2-(4-Chloro-benzolsulfonyl)-ethyll-dimethyl-amin
50 ml Dimethylamin werden bei -50°C in einem Druckgefäß vorgelegt und portionsweise mit 23 g (0,1 Mol) 2-Chlorethyl(4-chlorphenyl)-sulfon versetzt. Nach 5 Stunden bei 80°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99:1 und 98:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 17 g (71,5 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b. [4-(2-Dimethylamino-ethansulfonyl)-2-nitro-phenyl]-methyl-amin

Zu 8.0 g (32,4 mMol) [2-(4-Chloro-benzolsulfonyl)-ethyl]-dimethyl-amin werden 16 ml konz. Schwefelsäure gegeben, wobei die Reaktion stark exotherm reagiert. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, und 6 ml konz. Salpetersäure werden zugetropft. Die Reaktion wird 5 Stunden auf 53°C und 3 Stunden auf 105°C erhitzt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Nach Zu-

- 80 -

gabe von 150 ml Methylaminlösung unter Kühlung wird die Reaktion übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt und getrocknet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 3,5 g (37,6 % der Theorie), Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. [4-(2-Dimethylamino-ethansulfonyl)-2-amino-phenyl]-methyl-

Hergestellt analog Beispiel 1d aus [4-(2-Dimethylamino-ethansulfonyl)-2-nitro-phenyl]-methyl-amin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 92,5 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.1 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 4-{[6-(2-Dimethylaminoethylsulfonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzonitril Hergestellt analog Beispiel 7f aus [4-(2-Dimethylamino-ethansulfonyl)-2-amino-phenyl]-methyl-amin und 4-(2-0xo-propionsäure) -benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-{[6-(2-Dimethylaminoethylsulfonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(2-Dimethylaminoethylsulfonyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 39 % der Theorie,

 $C_{21}H_{25}N_5O_3S \times HC1 (427,54/500,47)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 428$

 $(M+2H)^+ = 214,6$

- 81 -

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-[(6-Benzolsulfonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 89,8 % der Theorie,

 $C_{23}H_{20}N_4O_3S \times HCl (432,50/468,96)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 433$

Beispiel 12

WO 99/54313

4-{[6-(2-0xo-piperidin-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Fluor-3-nitro-N-(5-brombutyloxy)-anilin

Zu einer Lösung von 3,7 g (0,024 Mol) 4-Fluor-3-nitro-anilin in 100 ml Tetrahydrofuran werden nach Zugabe von 3 ml Triethylamin bei Raumtemperatur 4,8 g (0,024 Mol) 5-Bromvaleriansäurechlorid zugetropft. Anschließend wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 7.0 g (92 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.6 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:7)

b. 4-(2-0xo-piperidin-1-yl)-2-nitro-fluorbenzol

Zu einer Suspension von 1.0 g (21,9 mMol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) in 200 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 7.0 g (21,9 mMol) 4-Fluor-3-nitro-N-(5-brombutyl-oxy)-anilin in 50 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 30 Minuten wird auf Eiswasser gegossen, das Tetrahydrofuran abdestilliert und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (7:3) eluiert.

Ausbeute: 4,1 g (79 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.4 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 3:7)

- 82 -

c. 4-(2-0xo-piperidin-1-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin

4,1 g (0,017 Mol) 4-(2-Oxo-piperidin-1-yl)-2-nitro-fluorbenzol werden in 50 ml Methylaminlösung (40% in H2O) im geschlossenen Gefäß 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3,9 g (92 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.35 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:9)

d. 4-(2-0xo-piperidin-1-yl)-2-amino-N-methyl-anilin Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-(2-0xo-piperidin-1-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 97 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.25 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-{[6-(2-0xo-piperidin-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 4-(2-0xo-piperidin-1-yl)-2-amino-N-methyl-anilin und 4-(2-0xo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-{[6-(2-0xo-piperidin-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(2-0xo-piperidin-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 60 % der Theorie,

 $C_{22}H_{23}N_5O_2 \times HCl (389,5/425,9)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 390$

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-{[6-(n-Butansultam-2-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

PCT/EP99/02464

Ausbeute: 46 % der Theorie,

 $C_{21}H_{23}N_{5}O_{3}S \times HCl (425,5/462,0)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 426$

Beispiel 13

4-{[6-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-isobutylamid

Zu einer Lösung von 13,2 g (0,06 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoyl-chlorid und 6 g (0,06 Mol) Triethylamin in 150 ml Tetrahydro-furan werden 6 ml (0,06 Mol) Isobutylamin in 60 ml Tetrahydro-furan getropft und 1 Stunde gerührt. Die Lösung wird eingedampft, in Methylenchlorid gelöst und mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (98:2) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 13,5 g (88 % der Theorie),

b. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-chlorbenzol
10,3 g (0,04 Mol) 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-isobutylamid
werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 2,6 g
(0,04 Mol) Natriumazid versetzt. Anschließend werden bei OOC
6,7 ml (0,04 Mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft.
Danach wird die Reaktion 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt
und mit 5%iger Natriumcarbonatlösung versetzt. Die organische
Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand
wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid +
0-1% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden
vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 3,6 g (32 % der Theorie),

 $C_{11}H_{12}ClN_5O_2$ (281,7)

Massenspektrum: $M^+ = 281$

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 84 -

c. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-nitro-N-merhyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 12c aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetra-

zol-5-yl)-2-nitro-chlorbenzol und Methylaminlösung.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

d. 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-amino-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-

5-yl)-2-nitro-N-methyl-anilin und Palladium auf Aktiv-

kohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-{[6-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-

chinoxalin-3-yll-methyl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 4-[(5-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-2-amino-N-methyl-anilin und 4-(2-0xo-propionsäure)-ben-

zonitril in Ethanol.

Ausbeute: 31 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

f. 4-{[6-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-

chinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(1-Isobutyl-tetrazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-ben-zonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

 $C_{22}H_{24}N_{8}O \times HCl (416,5/452,96)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 417$

- 85 -

Beispiel 14

4-[(6-Phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methvll-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-acetanilid

3.0 g (11,7 mMol) 2-Nitro-4-phenylacetanilid werden in 70 ml Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 576 mg (12 mMol) Natriumhydrid (50%ig in Öl) versetzt. Nach 30 Minuten bei 65°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 3 ml Methyliodid versetzt und 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte Natriumchloridlösung eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 0-5% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 3,2 g (100 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b. 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-anilin

3,2 g (11,7 mMol) 2-Nitro-4-phenyl-N-methyl-acetanilid werden in 99 ml halbkonzentrierter Salzsäure 7 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingeengt.

Ausbeute: 2.0 g (75 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.8 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 2-Amino-4-phenyl-N-methyl-anilin

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-Nitro-4-phenyl-N-methylanilin und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 91 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

- 86 -

d. 4-[(6-Phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 2-Amino-4-phenyl-N-methylanilin und 4-(2-0xo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol. Ausbeute: 44 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.76 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-[(6-Phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)methyll-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-Phenyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 63 % der Theorie, $C_{23}H_{20}N_{4}O \times HCl (368,4/404,9)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 369$

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-{[6-(2-Methyl-phenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 80 % der Theorie,

 $C_{24}H_{22}N_4O \times HCl (382,47/418,94)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 383$

Beispiel 15

4-{[6-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-N-isobutyl-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzamidinhydrochlorid

a. 3-Isobutylamino-propionsäureethylester

7,7 g (0,05 Mol) ß-Alaninethylester-hydrochlorid, 3,6 g (0,05 Mol) Isobutyraldehyd, 5,1 g (0,05 Mol) Triethylamin und 3 g Palladium auf Aktivkohle werden in 200 ml Ethanol gelöst und unter Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether digeriert, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 9,3 g (100 % der Theorie) verunreinigt mit Triethylamin-hydrochlorid.

b. 3-N-[Isobutyl-(4-methylamino-3-nitro-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester

4,5 g (25,9 mMol) 3-Isobutylamino-propionsäureethylester werden in 100 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Triethylamin suspendiert und nach Zugabe von 3,3 g (15,3 mMol) 4-Amino-3-nitro-benzoylchlorid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Tetrahydrofutran wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 1-5% Ethanol eluiert.

Ausbeute: 4,7 g (87 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

c. 3-N-[Isobutyl-(4-methylamino-3-amino-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-N-{Isobutyl-(4-methylami-no-3-nitro-benzoyl)-amino}-propionsäureethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Ethanol/Methylenchlorid.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.78 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 4-{[6-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-N-isobutyl-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzonitril Hergestellt analog Beispiel 7f aus 3-[Isobutyl-(4-methylamino-3-amino-benzoyl)-amino]-propionsäureethylester und 4-(2-Oxo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 88 -

e. 4-{[6-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-N-isobutyl-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-N-isobutyl-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 71 % der Theorie,

 $C_{27}H_{35}N_{5}O_{4} \times HCl (491,6/528,07)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 492$

 $(M+H+Na)^+ = 257,7$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[6-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 85 % der Theorie,

 $C_{29}H_{29}N_5O_4 \times HCl (511,59/548,06)$

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 512

 $(M+H+Na)^{++} = 267.8$

(2) 4-{[6-(N-(2-(1H-Tetrazol-5-yl)ethyl)-N-phenyl-aminocarbonyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 37 % der Theorie,

 $C_{27}H_{25}N_{9}O_{2} \times HCl (507,6/544,0)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 508$

(3) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(pyridin-2-yl)-aminocarbony)1-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 84 % der Theorie,

 $C_{27}H_{26}N_6O_4 \times HCl (498,55/535,02)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 89 -

(4) 4-{[6-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-N-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benz-amidin-hydrochlorid

Ausbeute: 50 % der Theorie,

 $C_{28}H_{28}N_6O_4 \times HCl (512,58/549,04)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$

Beispiel 16

4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-(2-methylsulfonylethyloxycarbonyl)-benzamidin
0,5 g (0,77 mMol) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-ylsulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]methyl}-benzamidin-hydrochlorid, 0,32 g (2,3 mMol) Kaliumcarbonat und 0,39 g (1,4 mMol) 2-(Methylsulfonyl)-ethyl-4-nitrophenylcarbonat werden in 40 ml Tetrahydrofuran 54 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert und
der Rückstand in Methylenchlorid und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid
chromatographiert und mit Methylenchlorid + 1-5% Ethanol eluiert.

Ausbeute: 180 mg (31,8 % der Theorie),

 $C_{34}H_{34}N_{6}O_{9}S_{2}$ (734,80)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 735$

 $(M+Na)^{+} = 757$

Beispiel 17

4-{[6-(N-Cyclopentyl-3-carboxypropionylamino)-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid
400 mg (0,74 mMol) 4-{[6-(N-Cyclopentyl-3-ethoxycarbonylpro-pionylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl}-methyl}-benzamidin-hydrochlorid werden in 15 ml halbkonzentrierter Salzsäure 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschlie-

WQ 99/54313

- 90 -

Bend wird im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 400 mg (98,5 % der Theorie),

 $C_{26}H_{29}N_5O_4 \times HCl (475,56/512,02)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$

 $(M+Na)^{+} = 498$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[6-(1-(2-Carboxy-piperidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 70,2 % der Theorie,

 $C_{27}H_{29}N_5O_4 \times HCl (487, 56/524, 03)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 488$

 $(M+Na)^{+} = 510$

(2) 4-{[6-(1-(N-cyclopentyl-3-carboxypropionylamino)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 100 % der Theorie,

 $C_{29}H_{34}N_{5}O_{4} \times HCl (515,62/552,08)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 516$

 $(M+Na)^{+} = 538$

(3) 4-{[6-(1-(2-Carboxymethylaminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)methyl]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 91,8 % der Theorie,

 $C_{28}H_{30}N_6O_5 \times HCl (530,59/567,05)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 531$

 $(M+Na)^{+} = 553$

- 91 -

(4) 4-{[6-(1-(2-(2-Carboxyethylaminocarbonyl)-pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 99,2 % der Theorie, $C_{29}H_{32}N_6O_5 \times HCl (544,62/581,09)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 545$ $(M+Na)^+ = 567$

(5) 4-{[6-(1-(2-Carboxymethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 88,4 % der Theorie, $C_{28}H_{31}N_{5}O_{4} \times HCl (501,59 / 538,05)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 502$ $(M+Na)^{+} = 524$

(6) 4-{[6-(1-(2-Carboxymethylaminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]carbonyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 75,9 % der Theorie, $C_{28}H_{28}N_6O_6 \times HCl (544,57 / 581,04)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 545$ $(M+Na)^+ = 567$

(7) 4-{[6-(1-(4-(2-Carboxyethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 80,1 % der Theorie,

 $C_{29}H_{33}N_{5}O_{4} \times HCl (515,62 / 552,09)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 516$

- 92 -

Beispiel 18

4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

a. 1-(4-Chloro-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on

Zu einer Suspension von 66,7 g (0,5 Mol) Aluminiumchlorid in 300 ml Chlorbenzol wird eine Lösung von 56 g (0,42 Mol) Isocapronsäurechlorid in 20 ml Chlorbenzol zugetropft. Die Lösung wird 3 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend eingedampft. Der Rückstand wird vorsichtig auf Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und der erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Methylenchlorid (2:8) chromatographiert.

Ausbeute: 72,5 g (83 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid)

2-Brow-1-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on

Zu einer Lösung von 72,5 g (0,344 Mol) 1-(4-Chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on in 300 ml Dioxan und 300 ml Methylenchlorid werden 55 g (0,344 Mol) Brom so zugetropft, daß gerade Entfärbung eintritt. Nach 10 Minuten bei Raumtemperatur wird das Solvens abgedampft.

Ausbeute: 99 g (100 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.76 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 5-(4-Chloro-phenyl)-4-isobutyl-1H-imidazol

38 g (0,43 Mol) 2-Brom-1-(4-chlor-phenyl)-4-methyl-pentan-1-on werden in 400 ml Formamid 10 Stunden auf 160°C erhitzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Ammoniak versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser und Ether nachgewaschen.

Ausbeute: 19 g (66 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d. [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester

19 g (0,085 Mol) 5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-1H-imidazol werden in 500 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 41,5 g (0,3 Mol) Kaliumcarbonat und 16,7 g (0,13 Mol) Bromessigsäureethylester 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Unlöslichen abfiltriert und die Mutterlauge eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Methanol (80:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereint und eingedampft.

Ausbeute: 5,4 g (20 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e. [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yll-essigsäure
4,8 g (0,015 Mol) [5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol1-yl]-essigsäureethylester werden in 15 ml Ethanol und 40 ml
Wasser gelöst und nach Zugabe von 2,0 g (0,05 Mol) Natriumhydroxid 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Alkohol wird
abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure auf pH 5 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird
abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3,9 g (89 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

f. [5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 1b aus {5-(4-Chlor-phenyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure und rauchender Salpetersäure bei -15°C.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.4 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

g. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]essigsäure

Hergestellt analog Beispiel 7a aus [5-(4-Chlor-3-nitro-phe-nyl)-4-isobutyl-imidazol-1-yl]-essigsäure und Methylaminlösung (40 %) bei 110°C.

- 94 -

Ausbeute: 99 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.42 (Reversed Phase RP 18; Methanol/5%ige Kochsalz $l\ddot{o}sung = 6:4)$

h. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-vll-essigsäureethylester

100 ml absolutes Ethanol wird mit Chlorwasserstoff gesättigt und nach Zugabe von 3,6 g (0,011 Mol) [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Ammoniak basisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 2,9 g (73 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.64 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

i. [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-amino-phenyl)-imidazol-

1-yll-essigsäureethylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus [4-Isobuty1-5-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 79 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

k. 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl)benzonitril Hergestellt analog Beispiel 7f aus [4-Isobutyl-5-(4-methylamino-3-amino-phenyl)-imidazol-1-yl]-essigsäureethylester und 4-(2-0xo-propionsăure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 59 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

1. 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethyl-4-isobutyl-imidazol-5-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro- 95 -

chinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril und Salzsäure/Ammonium-carbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

 $C_{28}H_{32}N_6O_3 \times HCl (500,61 / 537,07)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 501$

Beispiel 19

4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-(methyl-carbonyloxy(methyl)methylenoxycarbonyl)-benzamidin

a. Kohlensäure-(1-chlorethyl-4-nitrophenyl)-ester

Zu einer Lösung von 12,6 g (90 mMol) p-Nitrophenol in 300 ml Methylenchlorid und 7,2 g (91 mMol) Pyridin werden bei -10°C 14,2 g (99 mMol) Chlorameisensäure-1-chlorethylester zugetropft. Die Lösung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und 0,5%iger Natriumhydroxidlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid eluiert. Die vereinten Fraktionen werden eingedampft, mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 7,3 g (33 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:7)

b. Essigsäure-1-(4-nitro-phenoxycarbonyloxy)-ethylester
7,2 g (29,3 mMol) Kohlensäure-(1-chlorethyl-4-nitrophenyl)ester und 10,9 g (34,2 mMol) Quecksilber(II)-acetat werden in
200 ml Eisessig 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand an
Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid extrahiert.
Ausbeute: 4,2 g (53 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.48 (Kieselgel; Methylenchlorid)

- 96 -

c. 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N'-(methylcarbonyloxy(methyl)methylenoxycarbonyl)-benzamidin 360 mg (0,56 mMol) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-ylsulfonylamino) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid, 270 mg (1,0 mMol) Essigsäure-1-(4-nitro-phenoxycarbonyloxy)-ethylester, 0,17 ml (1,0 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin und 25 ml Methylenchlorid werden 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Aluminiumoxid chromatographiert und mit Methylenchlorid + 0-2% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 260 mg (65 % der Theorie),

 $C_{35}H_{34}N_{6}O_{9}S$ (714,76)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 715$

 $(M+Na)^+ = 737$

Beispiel 20

4-{[6-(N-Cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethylsulfonyl)-amino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yly]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

a. Cyclopentyl-(4-fluor-3-nitro-phenyl)-amin 6,7 g (0,08 Mol) Cyclopentanon, 12,5 g (0,08 Mol) 4-Fluor-3-nitro-anilin und 30 ml (0,1 Mol) Titan-IV-isopropylat werden 30 Minuten bei 40°C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Ethanol wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt und anschließend portionsweise mit 2,4 g (0,066 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit Essigester versetzt. Nach Filtration wird die organische Phase abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9:1) eluiert. Die gewünschten Frakktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute: 8,8 g (49 % der Theorie), Rf-Wert: 0.68 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

- 97 -

b. N-Cyclopentyl-(4-N-methylamino-2-nitro-phenyl)-amin Hergestellt analog Beispiel 7a aus Cyclopentyl-(4-fluor-3-nitro-phenyl)-amin und Methylaminlösung.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid)

c. 3-[Cyclopentyl-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-sulfamoyl]propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1e aus Cyclopentyl-(4-N-methyl-2-nitro-phenyl)-amin und 3-Chlor-sulfonyl-propionsäure-methylester in Pyridin.

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

d. 3-[Cyclopentyl-(3-amino-4-methylamino-phenyl)-sulfamoyl]propionsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 3-{Cyclopentyl-(4-methyl-amino-3-nitro-phenyl)-sulfamoyl}-propionsäuremethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methylenchlorid/Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie,

 R_{f} -Wert: 0.52 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 50:1)

e. 4-{[6-(N-Cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethylsulfonyl)-ami-no)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benz-amidin-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 3-[Cyclopentyl-(3-amino-4-methylamino-phenyl)-sulfamoyl]-propionsäuremethylester und 3-(4-cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure in Ethanol.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

R_f-Wert: (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 3:1)

f. 4-{[6-(N-Cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethylsulfonyl)-amino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl}-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(N-Cyclopentyl-N-(2-ethoxycarbonylethylsulfonyl)-amino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 51 % der Theorie,

 $C_{27}H_{33}N_{5}O_{5}S \times HCl (539,67/576,13)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 540$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[6-(N-(3-Ethoxycarbonylpropionyl)-N-cyclopentyl-amino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 83 % der Theorie,

 $C_{28}H_{33}N_5O_4 \times HCl (503,61/540,08)$

Massenspektrum: (M+H) +

 $(M+H+Na)^{++} = 263,7$

(2) 4-{[6-(N-(Ethoxycarbonylmethylcarbonyl)-N-cyclopentyl-amino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 53 % der Theorie,

 $C_{27}H_{31}N_5O_4 \times HCl (489,59/526,54)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 490$

(3) 4-{[6-(N-Cyclopentyl-ethoxycarbonylmethylsulfonylamino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 87 % der Theorie,

 $C_{26}H_{31}N_{5}O_{5}S \times HC1 (525,64/562,11)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 526$

- 99 -

(4) 4-{[6-(N-Cyclopentyl-N-(tetrazol-5-yl-methylcarbonyl)-amino)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 19 % der Theorie,

 $C_{25}H_{27}N_9O_2 \times HCl (485,56/522,03)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 486$

 $(M+Na)^+ = 508$

Beispiel 21

- 4-{[6-(1-Ethoxycarbonyl-cyclohexan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid
- a. 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-cyclohexancarbonsäure Hergestellt analog Beispiel 1b aus 1-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure und rauchender Salpetersäure bei -25°C. Ausbeute: 88,2 % der Theorie.
- h. 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclohexancarbonsäure Hergestellt analog Beispiel 7a aus 1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)cyclohexancarbonsäure und Methylaminlösung.

Ausbeute: 90,6 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

c. 1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-cyclohexancarbonsäure-

Hergestellt analog Beispiel 18h aus 1-(4-Methylamino-3-nitrophenyl)-cyclohexancarbonsäure und ethanolischer Salzsäure. Ausbeute: 87 % der Theorie,

 R_{f} -Wert: 0.82 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

d. 1-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-cyclohexancarbonsäureethylester_

Hergestellt analog Beispiel 1d aus 1-(4-Methylamino-3-nitrophenyl)-cyclohexancarbonsäureethylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol/Methylenchlorid.

- 100 -

Ausbeute: 100 % der Theorie.

e. 4-{[6-(1-Ethoxycarbonyl-cyclohexan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzonitril Hergestellt analog Beispiel 7f aus 1-(3-Amino-4-methylaminophenyl)-cyclohexancarbonsäureethylester und 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsaure in Ethanol. Ausbeute: 57,1 % der Theorie.

f. 4-{[6-(1-Ethoxycarbonyl-cyclohexan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylcyclohexan-1-yl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]methyl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. Ausbeute: 84,6 % der Theorie, $C_{26}H_{30}N_4O_3 \times HCl (446,55/483,01)$

Massenspektrum: M⁺ = 446

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[6-(1-Ethoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 63 % der Theorie, $C_{23}H_{26}N_4O_3 \times HCl (406,48/442,94)$

Massenspektrum: (M+H)+ = 407

(2) 4-{[6-(1-Ethoxycarbonyl-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 31,6 % der Theorie, $C_{23}H_{24}N_4O_3 \times HCl (404,48/477,41)$

Massenspektrum: M+ = 404

(3) 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid Ausbeute: 78 % der Theorie,

 $C_{25}H_{29}N_{5}O_{4} \times HC1$ (463,55/536,48) Massenspektrum: $M^{+} = 463$

(4) 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 55 % der Theorie,

 $C_{25}H_{27}N_{5}O_{4} \times HCl (461,53/534,46)$

Massenspektrum: $M^+ = 461$

(5) 4-{[6-(1-(N-Methyl-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 80,6 % der Theorie,

 $C_{26}H_{29}N_5O_4 \times HCl (475,56/512,02)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 476$

(6) 4-{[6-(1-(N-Methyl-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl)-1-me-thyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 79 % der Theorie,

 $C_{26}H_{31}N_5O_4 \times HCl (477,57/514,04)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 478$

(7) 4-{[6-(1-Methyl-1-(piperidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 89 % der Theorie,

 $C_{26}H_{31}N_5O_2 \times HCl (445,57/482,04)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 446$

(8) 4-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl}-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 69 % der Theorie,

 $C_{25}H_{29}N_{5}O_{2} \times HCl (431,55/468,01)$

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 102 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 432$

(9) 4-{[6-(1-Methyl-1-dimethylaminocarbonyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 92 % der Theorie,

 $C_{23}H_{27}N_5O_2 \times HCl (405,51/441,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 406$

(10) 4-{[6-(1-Methyl-1-(piperazin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-dihydrochlorid

Ausbeute: 59 % der Theorie,

 $C_{25}H_{30}N_{6}O_{2} \times HCl (446,56/483,03)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$

(11) 4-{[(6-(1-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 66 % der Theorie,

 $C_{27}H_{31}N_5O_4 \times HCl (489,58/526,04)$

Massenspektrum: (M+H) + $(M+H+Na)^{++} = 256,6$

(12) 4-{[6-(1-(4-Methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 89,2 % der Theorie,

 $C_{27}H_{31}N_5O_2 \times HCl (457,58/494,05)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 458$

(13) 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 33,2 % der Theorie,

 $C_{25}H_{27}N_{5}O_{2} \times HCl (429,56/466,0)$

- 103 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 430$

(14) 4-{[6-(1-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidindihydrochlorid

Ausbeute: 80,2 % der Theorie,

 $C_{26}H_{30}N_{6}O_{2} \times HCl (458,56/495,03)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 459$

 $(M+2H)^{++} = 230$

(15) 4-{[6-(1-(3-Methyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 77,2 % der Theorie,

 $C_{27}H_{31}N_5O_2 \times HCl (457,58/494,05)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 458$

 $(M+Na)^{+} = 480$

(16) 4-{[6-(1-(2-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 79 % der Theorie,

 $C_{29}H_{33}N_{5}O_{4} \times HCl (515,61/552,07)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 516$

(17) 4-{[6-(1-(2-Ethoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 48,1 % der Theorie,

 $C_{28}H_{31}N_{5}O_{4} \times HC1 (501,59/538,06)$

Massenspektrum: (M+H) +

 $(M+H+Na)^{++} = 262,8$

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 104 -

(18) $4-\{[6-(1-(2,3-Dihydroindol-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-$ 1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidinhydrochlorid

Ausbeute: 77,6 % der Theorie, $C_{29}H_{27}N_5O_2 \times HCl (477,57/514,04)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 478$

(19) 4-{[6-(1-(2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 62,7 % der Theorie,

 $C_{26}H_{29}N_5O_3 \times HCl (459,55/496,02)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 460$ $(M+H+Na)^{++} = 241.6$

(20) 4-{[6-(1-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminocarbonyl) -cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl] methyl}-benzamidin-dihydrochlorid

Ausbeute: 66,9 % der Theorie, $C_{26}H_{32}N_6O_2 \times HCl (460,59/497,05)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 461$

(21) 4-{[6-(1-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-aminocarbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]methyl}-benzamidin-dihydrochlorid

Ausbeute: 59,7 % der Theorie,

 $C_{27}H_{34}N_6O_2 \times HCl (474,61/511,08)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 475$ $(M+2H)^{++} = 238$

(22) 4-{[6-(1-(2-Ethoxycarbonylmethyl-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 86,8 % der Theorie,

 $C_{30}H_{35}N_{5}O_{4} \times HCl (529,64/566,11)$

- 105 -

Massenspektrum: $(M+H)^{+} = 530$ $(M+H+Na)^{++} = 276.7$

(23) 4-{[6-(1-(2-(N-(2-Ethoxycarbonylethyl)aminocarbonyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxa-lin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 87,3 % der Theorie,

 $C_{31}H_{36}N_{6}O_{5} \times HCl (572,67/609,13)$

Massenspektrum: $(M+H)^{+} = 573$ $(M+H+Na)^{++} = 298$

(24) 4-{[6-(1-(2-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxa-lin-3-yl}-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 59,2 % der Theorie, $C_{30}H_{34}N_{6}O_{5} \times HCl$ (558,64/595,11)

Massenspektrum: $(M+H)^{+} = 559$ $(M+H+Na)^{++} = 291$

(25) 4-{[6-(1-(4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl)-piperidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 47,4 % der Theorie, $C_{30}H_{35}N_{5}O_{4} \times HCl$ (529,64/566,11)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 530$

- (26) 4-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-difluormethyl}-benzami-din-hydrochlorid
- (27) 2-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-thiophen-5-yl-amidin-hydrochlorid

- (28) 2-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-thiazol-5-yl-amidin-hydrochlorid
- (29) 2-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-pyridin-5-yl-amidin-hydrochlorid
- (30) 5-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-pyridin-2-yl-amidin-hydrochlorid
- (31) 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl}-difluormethyl}-benzamidin-hydrochlorid
- (32) 2-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl}-methyl}-thiophen-5-yl-amidin-hydrochlorid
- (33) 2-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-thiazol-5-yl-amidin-hydrochlorid
- (34) 2-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-pyridin-5-yl-amidin-hydrochlorid
- (35) 5-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-pyridin-2-yl-amidin-hydrochlorid
- (36) 5-{[6-(1-(1-Methyl-pyrazol-5-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 7% der Theorie, $C_{25}H_{24}N_6O_2 \times HCl (440.51/476.96)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 441$

Beispiel 22

4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-thiono-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-thiono-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril

830 mg (1,5 mMol) 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-ylsulfonylamino) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]methyl}-benzonitril und 310 mg (0,75 mMol) 2,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid werden in 20 ml Toluol 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (99:1) eluiert.

Ausbeute: 34,1 % der Theorie,

 $C_{30}H_{25}N_{5}O_{4}S_{2}$ (583,68)

Massenspektrum: $M^+ = 583$

b. 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-thiono-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-methyl-2-thiono-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 19,4 % der Theorie,

 $C_{30}H_{28}N_6O_4S_2 \times HCl (600,72/637,17)$

- 108 -

Beispiel 23

4-{[6-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-{[6-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl]-methyl}-N-hydroxy-benzamidin

1,0 g (2,78 mMol) 4-{[6-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril, 0,47 g
(6,76 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,35 g (3,3 mMol)
Kaliumcarbonat werden in 100 ml Methanol und 10 ml Wasser
25 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid + 5-10% Ethanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.
Ausbeute: 0,34 g (31 % der Theorie),

Ausbeute: 0,34 g (31 % der Theorie),
Rf-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

b. 4-{[6-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin

300 mg (0,76 mMol) 4-{[6-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-N-hydroxy-benzamidin werden in 30 ml 90%iger Essigsäure gelöst und nach Zugabe von 400 mg Palladium auf Aktivkohle bei 60°C mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methanol eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden eingedampft, mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 70 mg (24 % der Theorie),

 $C_{21}H_{20}N_4O_3$ (376,42)

Beispiel 24

4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-2-ethoxycarbonylmethylethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl}-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-(4-Chlor-phenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)-ethanon Hergestellt analog Beispiel 2a aus p-Chlorphenylessigsäure, Pyrrolidin, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid. Ausbeute: 75 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.5 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b. 3-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester

16,8 g (0,075 Mol) 2-(4-Chloro-phenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)ethanon werden in 175 ml Dimethylsulfoxid gelöst und nach Zugabe von 8,9 g (0,08 Mol) Kalium-tert.butylat 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 18,1 ml (0,085 Mol) Iodessigsäureethylester wird das Reaktionsgemisch 45 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (8:2 und 1:1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute: 11,0 g (48 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.73 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 7:3)

c. 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester

Zu 40 ml rauchender Salpetersäure werden bei -30°C portionsweise 7,8 g (0,025 Mol) 3-(4-Chlor-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester gegeben. Die Lösung wird 15 Minuten bei -30°C gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Das

- 110 -

überstehende Wasser wird abdekantiert, der Rückstand in Essigester und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedamoft.

Ausbeute: 7,9 g (89 % der Theorie) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester als Isomerengemisch im Verhältnis 1:9,

Rf-Wert: 0.68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 3-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)buttersäureethylester

7,9 g (23 mMol) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester und 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-4oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester (Isomerengemisch) werden in 65 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 5 ml Methylamin in einem Druckgefäß 1 Stunde auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur und Zugabe von 5 g Kieselgel wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrolether und später mit Petrolether/Essigester (9:1) eluiert wird.

Ausbeute: 330 mg (3,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

 $C_{1.7}H_{2.3}N_{3}O_{5}$ (349,4)

Massenspektrum: $M^+ = 349$

e. 3-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)buttersäureethylester

300 mg (8,6 mMol) 3-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-4-oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)-buttersäureethylester werden in 60 ml Essigester und 10 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 600 mg Raney-Nickel 2,5 Stunden bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 260 mg (94 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

```
f. 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-2-ethoxycarbonylmethyl-
ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-
benzonitril und 4-{[5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-2-ethoxy-
carbonylmethyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-
3-vl)-methyll-benzonitril
260 mg (0,81 mMol) 3-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-4-(pyrroli-
dinocarbonyl)-buttersäureethylester und 189 mg (1,0 mMol)
3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure werden in 10 ml Ethanol
1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit 5 g
Kieselgel versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand
wird an Kieselgel chromatographiert, wobei anfangs mit Petrol-
ether und später mit Petrolether/Essigester (9:1 und 8:2) elu-
iert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und ein-
qedampft.
Ausbeute: 100 mg (28 % der Theorie) 4-{[5-(1-(Pyrrolidin-1-yl-
carbonyl) -2-ethoxycarbonylmethyl-ethyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-
dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril,
Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)
C_{26}H_{28}N_4O_3 (444,5)
Massenspektrum: M+ = 444
und 200 mg (52 % der Theorie) 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbo-
nyl)-2-ethoxycarbonylmethyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-
chinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril,
C_{27}H_{28}N_4O_4 (472,5)
Massenspektrum: M+ = 472
g. 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-2-ethoxycarbonylmethyl-
ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-
benzamidin-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-
carbonyl)-2-ethoxycarbonylmethyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-di-
 hydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril und Salzsäure/Ammo-
 niumcarbonat in Ethanol.
 Ausbeute: 29,6 % der Theorie,
 C_{27}H_{31}N_{5}O_{4} \times HC1 (489,57/526,03)
```

- 112 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 490$

Beispiel 25

4-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-ethoxycarbonylmethylcarbonylamino)cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl } -benzamidin-hydrochlorid

a. 4-{[6-(1-tert.Butyloxycarbonylamino-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzonitril Eine Suspension von 10,6 g (0,03 Mol) 4-{[6-(1-Carboxy-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]benzonitril in 110 ml tert. Butanol wird unter Stickstoffatmosphäre mit 4,2 ml (0,03 Mol) Triethylamin und 7 ml (0,03 Mol) Phosphorsäurediphenylesterazid versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wird auf 20°C abgekühlt und innerhalb 30 Minuten mit 2,7 g (0,024 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 2 Stunden wird mit Eiswasser verrührt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumhydogencarbonatlösung und Citronensäure gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 12,5 g (97 % der Theorie), Rf-Wert: 0.6 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

b. 4-{[6-(1-Amino-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl]-benzonitril 12,5 g (0,03 Mol) 4-{[6-(1-tert.Butyloxycarbonylamino-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}benzonitril werden in 160 ml Dioxan suspendiert und nach Zugabe von 400 ml 6N Salzsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird auf Eiswasser gegossen und mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak (100:2:0,05, 20:1:0,025 und 10:1:0)

eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 6,6 g (69 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c. 4-{[6-(1-Cyclopentylamino-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril
3.0 g (9 mMol) 4-{[6-(1-Amino-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1.2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril und 1.0 ml
(11.2 mMol) Cyclopentanon werden in 150 ml Tetrahydrofuran und
0.54 ml (9 mMol) Eisessig gelöst, unter Stickstoffatmosphäre
bei 22°C portionsweise mit 2.5 g (12 mMol) Natriumtriacetoxyborhydrid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird
mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.
Ausbeute: 3,3 g (92 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

d. 4-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-ethoxycarbonylmethylcarbonylamino)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-me-thyl}-benzonitril

Zu einer Lösung von 2,0 g (5 mMol) 4-{[6-(1-Cyclopentylamino-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-me-thyll-benzonitril in 40 ml Tetrahydrofuran werden 0,77 ml

thyl}-benzonitril in 40 ml Tetrahydrofuran werden 0,77 ml (5,5 mMol) Triethylamin gegeben und anschließend 0,7 ml (5,5 mMol) Malonsäuremonoethylesterchlorid zugetropft. Die Reaktion wird auf 20°C abgekühlt, 30 Minuten nachgerührt und mit Eiswasser versetzt. Danach wird mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt, mit Essigester extrahiert, die organischen Phasen mit Salzsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester/Eisessig (1:1:0,001) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 2,1 g (82 % der Theorie),

- 114 -

 R_{f} -Wert: 0.22 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

e. 4-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-ethoxycarbonylmethylcarbonylamino)cyclopropyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(1-(N-Cyclopentylethoxycarbonylmethylcarbonylamino)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl=-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

 $C_{30}H_{35}N_{5}O_{4} \times HCl (529,64/566,11)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 530$

 $(M+H+Na)^{++} = 276,7$

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-{[6-(1-(N-cyclopentyl-N-(3-ethoxycarbonylpropionyl)amino)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 98 % der Theorie,

 $C_{31}H_{37}N_5O_4 \times HCl (543,67/580,13)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 544$

Beispiel 26

4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl) -ethyl) -1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl) methyll-benzamidin-hydrochlorid

a. 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion Zu 50 ml rauchender Salpetersäure werden bei -25°C bis -35°C portionsweise 10.0 g (4.45 mMol) 5-(4-Chlor-phenyl)-5-methylimidazolidin-2,4-dion gegeben. Nach 45 Minuten bei -25°C bis -20°C wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Das kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 10.5 g (100 % der Theorie),

- 115 -

Schmelzpunkt: 173-178°C

Rf-Wert: 0.30 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

b. 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsaure

10,5 g (0,044 Mol) 5-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion werden in 200 ml Dioxan und 700 ml 6N Salzsäure 5 Tage unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt und eingedampft, in Wasser aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird eingedampft, mit Toluol versetzt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6,8 g (63 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.24 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:1)

c. 2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-pro-

6,8 g (0,028 Mol) 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsaure werden in 100 ml Dioxan, 20 ml Wasser und 0,5 ml (0,061 Mol) Triethylamin gelöst und nach Zugabe von 7,3 g (0,033 Mol) Pyrokohlensäure-di-tert.butyldicarbonat 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Essigester verdünnt und mit Kaliumhydrogensulfatlösung und Wasser gewaschen. Die organischen Extrakte werden vereinigt, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 9,6 g (100 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.31 (Reversed Phase RP8; 5%ige Kochsalzlösung/Methanol = 1:2)

d. {1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyll-carbaminsäure-tert butylester Hergestellt analog Beispiel 2a aus 2-tert.Butoxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure, O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N'N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat, Pyrrolidin und N-Methylmorpholin in Dimethylformamid.

Ausbeute: 94 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.11 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

- 116 -

e. [1-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-l-yl-ethyll-carbaminsäure-tert butylester Hergestellt analog Beispiel 7a aus [1-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-carbaminsäuretert.butylester und Methylaminlösung in Dimethylformamid bei 160°C.

Rf-Wert: 0.79 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

f. [1-(3-Amino-4-methylamino-phenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyll-carbaminsäure-tert.butylester Hergestellt analog Beispiel 1d aus [1-(4-Methylamino-3-nitrophenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl}-carbaminsäuretert.butylester und Palladium auf Aktivkohle/Wasserstoff in Methanol.

Ausbeute: 100 % der Theorie, Rf-Wert: 0.63 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

g. 4-{[6-(1-tert.Butoxycarbonylamino-1-(pyrroli-din-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methvl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus [1-(3-Amino-4-methylaminophenyl)-1-methyl-2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl]-carbaminsäuretert.butylester und 4-(2-0xo-propionsäure)-benzonitril in Ethanol.

Ausbeute: 54 % der Theorie, Rf-Wert: 0.18 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

h. 4-{[6-(1-Amino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1_2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzonitril Hergestellt analog Beispiel 25b aus 4-{[6-(1-tert.Butoxycarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril und 6N Salzsäure in Dioxan.

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.11 (Kieselgel; Essigester/Ethanol/Ammoniak = 9:1:0,01)

- 117 -

i. 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 25d aus 4-{[6-(1-Amino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril, Malonsäuremonoethylesterchlorid und Triethylamin in Tetrahydrofuran.

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.58 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

k. 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyll-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

 $C_{29}H_{34}N_6O_5 \times HCl (546,63/583,11)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 547$ $(M+H+Na)^{++} = 285$

Analog werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 5-{[6-(1-(2-Ethoxycarbonyl-ethylcarbonylamino)-1-ethoxycarbonyl-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 93% der Theorie,

 $C_{28}H_{33}N_{5}O_{6} \times HCl$ (535.61/572.08)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 536$ $(M+H+Na)^{++} = 279.5$

(2) 5-{[6-(1-Ethoxycarbonylmethylamino-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 85% der Theorie,

- 118 -

 $C_{27}H_{35}N_{7}O_{3} \times HCl (518.62/555.08)$ Massenspektrum: (M+H) = 519 $(M+Na)^* = 541$

Beispiel 27

4-{[7-(4-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

a. N-(3-Brom-phenyl)-3-oxo-butyramid

10,9 g (0,1 Mol) 3-Bromanilin werden bei 160°C zu 52 ml (0,4 Mol) Acetessigester getropft. Nach 15 Minuten bei 160°C wird der überschüssige Acetessigester am Hochvakuum abdestilliert. Nach Abkühlung wird der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol 9:1 eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 17,7 g (69 % der Theorie), Rf-Wert: 0.83 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

b. 7-Brom-4-methyl-1H-chinolin-2-on

3,5 g (0,013 Mol) N-(3-Brom-phenyl)-3-oxo-butyramid werden portionsweise bei 85°C in 4,7 ml konz. Schwefelsäure eingetragen und danach 15 Minuten bei 105°C gerührt. Anschließend wird auf 60°C abgekühlt, in Eiswasser eingerührt und mit konz. Ammoniak alkalisch gestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,2 g (68 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.66 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

c. 7-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin

2,1 g (9,2 mMol) 7-Brom-4-methyl-1H-chinolin-2-on werden in 30 ml Phosphoroxidchlorid 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt und anschließend bei 30 bis 50°C mit Wasser zersetzt. Nach Zugabe von konz. Ammoniak wird das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 2,0 g (85 % der Theorie),

 R_{f} -Wert: 0.71 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

d. 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)oxyl-benzonitril 1,9 g (7,4 mMol) 7-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin werden mit 1,8 g (14,8 mMol) 4-Hydroxybenzonitril 1 Stunde bei 175°C geschmolzen. Nach Abkühlung wird das Reaktionsprodukt mit Essigester ausgekocht. Nach Filtration wird die Mutterlauge mit Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Rückstände werden über Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (9:1 und 5:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,6 g (66 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.46 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

e. 4-{[7-(4-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril

Zu einer Suspension von 1,5 g (4,4 mMol) 4-[(7-Brom-4-methylchinolin-2-yl)oxyl-benzonitril in 20 ml Toluol und 0,94 g (8,8 mMol) Natriumcarbonat in 6 ml Wasser werden 0,14 g (0,12 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und 0,6 g (4,4, mMol) 4-Methylphenylboronsäure gegeben. Die Suspension wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit Essigester extrahiert und mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (1:0 und 9:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,1 g (71 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.43 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

f. $4-\{[7-(4-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo\}-benz-f.$ amidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{{7-(4-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

- 120 -

PCT/EP99/02464

Ausbeute: 11 % der Theorie, $C_{24}H_{31}N_{4}O \times HCl (367,46/403,92)$ Massenspektrum: $(M+H)^{+} = 368$ $(2M+H)^{+} = 735$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydro-chlorid

Ausbeute: 75 % der Theorie, C₁₇H₁₄BrN₃O x HCl (356,24/392,70)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 356/8$ (Br)

(2) 4-{[7-(2-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benz-amidin-hydrochlorid

Ausbeute: 71 % der Theorie,

 $C_{24}H_{21}N_3O \times HCl (367,46/403,92)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 368$

(3) 4-{[7-(2-Ethoxycarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 16 % der Theorie,

 $C_{26}H_{23}N_3O_3 \times HCl (425,49/461,95)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 426$

(4) 4-{[7-(4-Ethoxycarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 61 % der Theorie,

 $C_{26}H_{23}N_{3}O_{3} \times HCl (425,49/461,95)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 426$

(5) 4-{[7-(3-Ethoxycarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-

oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 57 % der Theorie,

 $C_{26}H_{23}N_3O_3 \times HCl (425,49/461,95)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 426$

(6) 4-{[7-(3-Amino-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 93 % der Theorie,

 $C_{23}H_{20}N_4O \times HCl (368,45/404,91)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 369$

(7) 4-{[7-(3-Ethoxycarbonylmethylamino-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 98 % der Theorie,

 $C_{27}H_{26}N_4O_3 \times HCl (454,54/491,00)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 455$

(8) 4-{[7-(3-Nitro-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 79 % der Theorie,

 $C_{23}H_{18}N_4O_3 \times HCl (398,43/434,89)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 399$

(9) 4-{[7-(4-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 86 % der Theorie,

 $C_{28}H_{26}N_4O_4 \times HCl (482,54/519,0)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 483$

(10) 4-[(4-Methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 35 % der Theorie,

 $C_{17}H_{15}N_{3}O \times HCl (277,33/313,79)$

.Massenspektrum: M+ = 277

(11) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-thio]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 100 % der Theorie,

 $C_{17}H_{14}BrN_3S \times HCl (372,31/408,77)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 372/4$ (Br)

(12) 4-{[7-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethylcarbonyl)-N-ethyl-amino)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 43 % der Theorie, $C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HC1 (448,5/484,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$

(13) 4-{[7-(N-Ethyl-ethoxycarbonylmethylcarbonylamino)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 60 % der Theorie, $C_{24}H_{26}N_4O_4 \times HCl (434,49/470,96)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 435$

(14) 4-{[7-(N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-N-ethyl-amino)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 73 % der Theorie, $C_{24}H_{27}N_{5}O_{4} \times HCl (449,51/485,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 450$

(15) 4-{[7-(N-(lH-Tetrazol-5-yl-methylcarbonyl)-N-ethyl-amino)-4-methyl-chinolin-2-yl]-amino}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 42,8 % der Theorie,

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 430$

 $C_{22}H_{23}N_{9}O \times HC1 (429,49/465,96)$

(16) 4-{[7-(1-Ethoxycarbonylmethylcarbonylamino-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxy}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 10,6 % der Theorie, $C_{24}H_{26}N_4O_4 \times HCl (434,49/470,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 435$

(17) 4-{[7-(1-(2-Ethoxycarbonylethylcarbonylamino)-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxy}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 12,4 % der Theorie,

- 123 -

 $C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl (448,53/485,00)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$

(18) 4-{[7-(1-Acetylamino-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxy}benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 55 % der Theorie,

 $C_{21}H_{22}N_4O_2 \times HCl (362,44/398,9)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$

Beispiel 28

4-{[7-(2-(2-(E)-Ethoxycarbonylethenyl)-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yll-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-{[7-(2-Formyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxy}-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 27e aus 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)oxyl-benzonitril, 2-Formylbenzolboronsäure, Natriumcarbonat und Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in Toluol/Wasser.

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.29 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

b. 4-{[7-(2-(2-(E)-Carboxyethenyl)-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-vll-oxol-benzonitril

Eine Suspension von 1,8 g (5 mMol) 4-{[7-(2-Formyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxy}-benzonitril in 8 ml Pyridin wird mit 0,9 g (8,6 mMol) Malonsäure und 0,05 ml Piperidin 2,5 Stunden auf 125°C erhitzt. Nach Abkühlung wird die gebildete Lösung auf Eiswasser gegossen und mit Citronensäure auf pH 3-4 gestellt. Anschließend wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase wird mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 1,6 g (79 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.59 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1)

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 124 -

c. 4-{[7-(2-(2-(E)-Ethoxycarbonylethenyl)-phenyl)-4-methylchinolin-2-vll-oxol-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[7-(2-(2-(E)-Carboxyethenyl)-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

 $C_{28}H_{27}N_3O_3 \times HCl (453,55/490,01)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 454$

Beispiel 29

4-{[7-(2-(2-Ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxol-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-{[7-(2-(2-Carboxyethyl)-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]oxo}-benzonitril

0,8 g (2 mMol) 4-[(7-(2-(2-(E)-Carboxyethenyl)-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 0,2 g Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, die Mutterlauge eingedampft, mit Eiswasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0,8 g (98 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.68 (Kieselgel; Essigester)

b. 4-{[7-(2-(2-Ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-vll-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[(7-(2-(2-Ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 87 % der Theorie),

 $C_{28}H_{27}N_3O_3 \times HC1 (453,55/490,01)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 454$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 125 -

(1) 4-{[7-(2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 71,8 % der Theorie $C_{23}H_{25}N_3O_3 \times HCl (391,48/427,94)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 392$ (2) 4-{[7-(2-Ethoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 93,7 % der Theorie, $C_{23}H_{25}N_3O_3 \times HCl (391,48/427,94)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 392$ (3) 4-{[7-(2-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 14,8 % der Theorie, $C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl (448,52/484,98)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$ (4) 4-[(7-Methoxycarbonyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 86 % der Theorie, $C_{19}H_{17}N_{3}O_{3} \times HCl (335,37/371,83)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 336$ (5) 4-{(7-(N-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-N-(pyridin-2-yl)-aminocarbonyl) -4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 61 % der Theorie, $C_{28}H_{27}N_5O_4 \times HCl (497,56/534,03)$ Massenspektrum: (M+H) +

 $(M+2H)^{++} = 249,6$

Beispiel 30

4-{[7-(2-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl}-amino}-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-aminol-benzonitril 17,7 g (0,069 Mol) 7-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin und 9,0 g (0,076 Mol) 4-Aminobenzonitril werden in 150 ml Eisessig 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrührt und mit Ammoniak alkalisch gestellt. Das Rohprodukt wird abgesaugt und danach an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (99:1 und 98:2) eluiert wird.

Ausbeute: 17,5 g (75 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 98:2)

b. 4-{[7-(2-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-amino}benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 27e aus 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzonitril, 2-Methylphenylboronsäure, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und Natriumcarbonat in Toluol/Wasser.

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.21 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

c. 4-{[7-(2-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-amino}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[7-(2-Methyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-amino}-benzonitril und Salzsäure/-

Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 68,4 % der Theorie, $C_{24}H_{22}N_4 \times HC1 (366,47/402,93)$

Massenspektrum: M+ = 366

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[(7-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-N-ethyl-amino)-4-methyl-chinolin-2-yl]-amino}-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 2,3 % der Theorie,
C24H28N6O3 x HCl (448,52/484,99)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$

(2) 4-[(7-Acetyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 100 % der Theorie, $C_{19}H_{18}N_4O \times HCl (318,39/354,85)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 319$

(3) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 77,9 % der Theorie, C₁₇H₁₅BrN₄ x HCl (355,26/391,72)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 355/7$ (Br)

Beispiel 31

4-{[7-(4-Carboxy-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzami-din-hydrochlorid
250 mg (0,5 mMol) 4-{[7-(4-Ethoxycarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid werden in 6 ml
1-molare Lithiumhydroxidlösung und 6 ml Tetrahydrofuran 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 10 ml 1N Salzsäure versetzt. Das organische Lösemittel wird abdestilliert, 10 ml
Ammoniumchloridlösung zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 140 mg (60 % der Theorie), $C_{24}H_{19}N_{3}O_{3} \times HCl$ (397,44/433,9)

Beispiel 32

4-{[7-((E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-ethylenyl)-4-methyl-chinolin-2-yll-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-{[7-((E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-2-methyl-ethylenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxol-benzonitril

1,7 g (5 mMol) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril, 0,71 g (6,25 mMol) Methacrylsäureethylester, 1,3 g (12,5 mMol) Triethylamin, 0,26 g (0,1 mMol) Triphenylphosphin und 0,11 g (0,05 mMol) Palladium(II)-acetat werden unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml Xylol 7 Stunden bei 120°C erhitzt. Anschließend wird abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (4:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0,48 g (25,8 % der Theorie),

Ausbeute: 0,48 g (25,8 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.55 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

b. 4-{[7-((E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-2-methyl)ethylenyl-4-methyl-chinolin-2-yll-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[7-((E/Z)-2-Ethoxycar-bonyl-2-methyl-ethylenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 78,8 % der Theorie, $C_{23}H_{23}N_3O_3 \times HCl$ (389,46/425,92)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 390$

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-{[7-((E)-2-Ethoxycarbonyl-1-methyl-ethylenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid
Ausbeute: 24 % der Theorie,

 $C_{23}H_{23}N_3O_3 \times HCl (389,46/425,92)$

- 129 -

Beispiel 33

4-[(7-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-[(7-Allyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxyl-benzonitril 6,8 g (0,02 Mol) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxy]-benzonitril, 6,8 g (5,9 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) und 6,8 ml (0,022 Mol) Allyltributylzinn werden unter Stickstoffatmosphäre in 50 ml Toluol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Toluol wird abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt. Die Mutterlauge wird mit Kieselgel versetzt und eingedampft. Anschließend wird an Kieselgel chromatographiert und mit Cyclohexan/Essigester (95:5 und 9:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 6,0 g (88 % der Theorie), Rf-Wert: 0.51 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

b. 4-[(7-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzonitril

3 g (0,01 Mol) 4-[(7-Allyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxy]-benzonitril werden in 50 ml Methylenchlorid und 40 ml Acetonitril gelöst und unter Rühren mit einer Lösung von 15,7 g (0,073 Mol) Natriumperiodat und 50 mg Rutheniumtrichlorid in 90 ml Wasser versetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (1:0 und 50:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,25 g (40 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 30:1)

c. 4-[(7-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Ethoxycarbonylmethyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

 $C_{21}H_{21}N_3O_3 \times HCl (363,42/399,89)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 364$

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(7-Allyl-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 88 % der Theorie,

 $C_{20}H_{19}N_{3}O \times HCl (317,4/353,86)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 318$

(2) 4-{[7-(1-Ethoxycarbonyl-cyclopentyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 88 % der Theorie,

 $C_{25}H_{27}N_3O_3 \times HCl (417,52/453,98)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 418$

(3) 4-{[7-(1-Hydroxy-but-3-yn-4-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl}-

oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 47,2 % der Theorie,

 $C_{21}H_{19}N_3O_2 \times HCl (345,4/381,86)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 346$

- (4) 4-{[7-(1-Methoxycarbonyl-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-
- 2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 72 % der Theorie,

 $C_{22}H_{23}N_3O_3 \times HCl (377,45/413,92)$

```
- 131 -
```

(5) 4-{[7-(1-Ethoxycarbonyl-propyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 81 % der Theorie, $C_{23}H_{25}N_3O_3 \times HCl (391,48/427,94)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 392$ (6) 4-{[7-(Bis-ethoxycarbonyl-methyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 91 % der Theorie, $C_{24}H_{25}N_3O_5 \times HCl (435,49/471,95)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 436$ (7) 4-{[7-(1-Aminocarbonyl-1-methyl-methyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 87 % der Theorie, $C_{21}H_{22}N_4O_2 \times HCl (362,44/398,9)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 363$ (8) $4-\{[7-(1-(N-(2-Hydroxyethyl)-aminocarbonyl)-1-methyl$ ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 82 % der Theorie, $C_{23}H_{26}N_4O_3 \times HCl (406,49/442,96)$ Massenspektrum: $(M+H)^+ = 407$ (9) 4-{[7-(1-Ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 44 % der Theorie, $C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl (448,53/485,0)$ Massenspektrum: $M^+ = 448$ (10) 4-{[7-(Cyclopenten-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 92 % der Theorie, $C_{22}H_{21}N_3O \times HCl$ (343,3/379,9)

- 132 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 344$

(11) 4-{[7-(N-(1-(2-Ethoxycarbonyl-ethylcarbonyl)-amino)-1-methyl-ethyl)-4-methyl-chinolin-2-yl-oxo-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 91 % der Theorie,

 $C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl (462,56/499,02)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 463$

Beispiel 34

4-{[7-(2-Methyl-5-ethoxycarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-vll-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Carboxy-2-methyl-phenylboronsäure

Zu einer Lösung von 0,9 g (4 mMol) 3-Brom-4-methyl-benzoesäure in 15 ml n-Hexan werden unter Stickstoffatmosphäre bei -78°C 11,3 ml (18 mMol) n-Butyllithium (1,6 molar in Hexan) getropft. Nach 1 Stunde bei -78°C werden 0,6 ml (5 mMol) Trimethylborat zugetropft, Nach weiteren 2 Stunden bei -78°C wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit Essigester und Eiswasser versetzt. Danach wird mit Salzsäure angesäuert, die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 0,43 g (60 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.1 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

b. 4-{[7-(2-Methyl-5-carboxy-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]oxo}-benzonitril

Eine Lösung von 0,75 g (2,2 mMol) 4-[(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)oxy]-benzonitril und 75 mg (0,064 mMol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) in 9 ml Toluol werden unter Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 0,47 g (4,4 mMol) Natriumcarbonat in 3 ml Wasser und 0,4 g (2,2 mMol) 4-Carboxy-2-methyl-phenylboronsäure in 5 ml Methanol versetzt und 4 Stunden bei 95°C gerührt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt, mit Eisessig auf pH 5 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die organische

Phase wird mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (1:0, 100:1 und 30:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 0,13 g (15 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.36 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

c. 4-{[7-(2-Methyl-5-ethoxycarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yll-oxo}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[7-(2-Methyl-5-carboxyphenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl}-oxo}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 75 % der Theorie,

 $C_{27}H_{25}N_3O_3 \times HCl (439,52/475,99)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 440$

Analog wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-{[7-(2-Methyl-5-ethoxycarbonylmethylaminocarbonyl-phenyl)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hydrochlorid Ausbeute: 90 % der Theorie,

 $C_{29}H_{28}N_4O_4 \times HCl (496,58/533,04)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 497$

Beispiel 35

4-[(7-Acetylamino-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzamidin-hy-

225 mg (6,9 mMol) 4-[(7-Amino-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid werden mit 2 ml Methanol und 10 ml Acetanhydrid 40 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, mit Ether verdünnt, der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 90 mg (29,7 % der Theorie), $C_{19}H_{18}N_4O_2 \times HCl (334,38/370,84)$

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 134 -

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 335$

Beispiel 36

4-{[7-(3-Ethoxycarbonylmethyl-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin-hydrochlorid_____

a. 4-{[7-(N-(2-Chlcrethylaminocarbonyl)-amino)-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxol-benzonitril

2,25 g (8,5 mMol) 4-[(7-Amino-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril werden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 2,25 g (21 mMol) Chlorethylisocyanat 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet, mit Kieselgel versetzt und eingedampft. Anschließend wird an Kieselgel chromatographiert und mit Essigester/Petrolether (1:9 und 3:7) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 1,8 g (56 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b. 4-{[7-(4,5-Dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril

1,8 g (6 mMol) 4-{[7-(N-(2-Chlorethylaminocarbonyl)-amino)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril werden in 75 ml tert.Butanol gelöst und portionsweise mit 1,1 g (0,01 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Anschließend wird noch 1 Stunde nachgerührt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäure 2N und Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,55 g (75 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 4-{[7-(3-Ethoxycarbonylmethyl-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril

1,5 g (6,1 mMol) 4-{[7-(4,5-Dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-me-thyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzonitril und 3,6 g (0,026 Mol) Ka-

- 135 -

liumcarbonat werden in 250 ml Aceton aufgenommen und unter Rückfluß erhitzt. Nach 30 Minuten werden 3,2 g (0,02 Mol) Bromessigsäureethylester zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt, nach Abkühlung wird filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Methylenchlorid/Ethanol (1:0 und 50:1) eluiert. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 675 mg (56,8 % der Theorie).

d. 4-{[7-(3-Ethoxycarbonylmethyl-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-yl)-4-merhyl-chinolin-2-yll-oxo}-benzamidin-hydrochlorid Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[7-(3-Ethoxycarbonylmethyl-4,5-dihydroimidazol-2-on-1-y)-4-methyl-chinolin-2-yl]oxo}-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol. Ausbeute: 41,5 % der Theorie,

 $C_{24}H_{25}N_{5}O_{4} \times HCl (447,49/483,97)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 448$

Beispiel 37

- 4-{[7-(1-Ethoxycarbonylmethyloxyimino-ethylen)-4-methyl-chinolin-2-yll-amino}-benzamidin-hydrochlorid_____
- a. 4-{[7-(1-Ethoxy-vinyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]amino}-benzonitril
- 6,8 g (0,02 Mol) 4-(7-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino-benzonitril werden bei 100°C in 40 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 7,2 g (0,02 Mol) (1-Ethoxyvinyl)-tributylzinn und 0,7 g Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid 5 Stunden bei 100°C gerührt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand mit 400 ml gesättigter methanolischer Kaliumfluoridlösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Petrolether/Essigester (9:1) eluiert wird. Die gewünschten Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Ausbeute: 4,6 g (69,8 % der Theorie),

- 136 -

Rf-Wert: 0.54 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

b. 4-[(7-Acetyl-4-methyl-chinolin-2-yl)aminol-benzonitril
3,2 g (0,01 Mol) 4-{[7-(1-Ethoxy-vinyl)-4-methyl-chinolin2-yl]amino}-benzonitril werden in 85 ml Aceton gelöst und nach
Zugabe von 21 ml 1N Salzsäure über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der kristalline Niederschlag wird mit Wasser verdünnt,
abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,3 g (78,5 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

c. 4-{[7-(1-Carboxymethyloxyimino-ethylen)-4-methyl-chinolin-2-vll-amino}-benzonitril

300 mg (1,0 mMol) 4-[(7-Acetyl-4-methyl-chinolin-2-yl)amino]-benzonitril, 330 mg (1,5 mMol) Carboxymethoxylamin und 0,21 ml (1,5 mMol) Triethylamin werden in 20 ml Methanol und 10 ml Toluol nach Zugabe von je 3 g Molekularsieb 3A und AA 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (4:1) eluiert wird.

Ausbeute: 370 mg (100 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

d. 4-{[7-(1-Ethoxycarbonylmethyloxyimino-ethylen)-4-methyl-chinolin-2-yl]-amino}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-{[7-(1-Ethoxycarbonylme-thyloxyimino-ethylen)-4-methyl-chinolin-2-yl)-amino]-benzo-nitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 41 % der Theorie,

 $C_{23}H_{25}N_5O_3 \times HCl (419,49/455,88)$

Beispiel 38

4-[(6-Ethoxycarbonylmethyloxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-chinolin

22,1 g (0,106 Mol) 2-Chlor-6-methoxy-4-methyl-chinolin werden in 210 ml Bromwasserstoffsäure (48%ig) 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 20,5 g (100 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.72 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

b. 2-Chlor-6-ethoxycarbonylmethyloxy-4-methyl-chinolin

2,0 g (10,3 mMol) 2-Chlor-6-hydroxy-4-methyl-chinolin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 1,7 g (12 mMol) Kaliumcarbonat und 1,3 ml (12 mMol) Bromessigsäureethylester unter Stickstoffatmosphäre 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,6 g (80 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.65 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 95:5)

c. 4-[(6-Ethoxycarbonylmethyloxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 27d aus 2-Chlor-6-ethoxycarbonylmethyloxy-4-methyl-chinolin, 4-Hydroxybenzonitril und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid bei 170°C.

Ausbeute: 29 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig = 95:5:0,01)

d. 4-[(6-Ethoxycarbonylmethyloxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-Ethoxycarbonylmethyloxy-4-methyl-chinolin-2-yl)-oxo]-benzonitril und Salzsäure/-Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 14.2 % der Theorie, $C_{21}H_{21}N_3O_4 \times HCl (379,42/415,89)$

Massenspektrum: M + = 379

Beispiel 39

4-[(4-Methylamino-chinazolin-2-yl)-methyll-benzamidin-acetat

a. 2-[2-(4-Cyano-phenyl)-acetylamino]-benzamid

11,8 g (0,06 Mol) 4-Cyanophenylessigsäurechlorid werden in 250 ml Chlorbenzol gelöst und nach Zugabe von 8,2 g (0,06 Mol) Anthranilsäureamid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird mit Wasser verdünnt und der kristalline Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 10,5 g (63 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

b. 4-[(4-0xo-3.4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-benzonitril
9,9 g (0,034 Mol) 2-[2-(4-Cyano-phenyl)-acetylamino]-benzamid
werden in einer Lösung von 3,9 g Natrium in 400 ml Ethanol gelöst und 1 Stunde unter Rücklfluß erhitzt. Das Solvens wird bis
auf 100 ml abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser verdünnt
und mit Salzsäure neutralisiert. Der kristalline Niederschlag
wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 6,9 g (74,8 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 4-[(4-Chlor-chinazolin-2-yl)methyl]-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 4-[(4-0xo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl)methyl]-benzonitril und Phosphoroxychlorid.

Ausbeute: 51,2 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.72 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

- 139 -

d. 4-[(4-Methylamino-chinazolin-2-yl)-methyll-benzonitril Hergestellt analog Beispiel 12c aus 4-[(4-Chlor-chinazolin-2-yl) methyl]-benzonitril, Methylaminlösung und Isopropanol bei 100°C.

Ausbeute: 86,5 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 8:2)

e_4-[(4-Methylamino-chinazolin-2-yl)-methyl]-benzamidin-acetat Hergestellt analog den Beispielen 23a und 23b aus 4-[(4-Methylamino-chinazolin-2-yl)-methyl]-benzonitril, Hydroxylamin in Methanol und Palladium auf Aktivkohle in Essigsäure.

Ausbeute: 21,8 % der Theorie,

 $C_{17}H_{17}N_5 \times CH_3COOH (291,35/351,4)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 292$

Beispiel 40

4-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)-aminol-benzamidin-hydrochlorid

a. 4-Methyl-1H-chinazolin-2-on

17,4 g (0,128 Mol) 2-Amino-acetophenon werden in 250 ml Eisessig gelöst und innerhalb 1 Stunde mit einer Lösung von 12,5 g (0,155 Mol) Kaliumcyanat in 50 ml Wasser versetzt und 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet, in 170 ml konz. Salzsäure gelöst, mit 950 ml Wasser versetzt und 12 Stunden bei 5°C gerührt. Anschließend wird bei 5 bis 10°C mit Natronlauge auf pH 7 gestellt, der kristalline Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3,85 g (18,8 % der Theorie),

 $C_9H_8N_2O$ (160,2)

Massenspektrum: M + = 160

b. 2-Chlor-4-methyl-chinazolin

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 4-Methyl-1H-chinazolin-2-on und Phosphoroxychlorid in Salzsäure.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 140 -

 R_{f} -Wert: 0.81 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 7:3)

c. 4-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)-amino]-benzonitril Hergestellt analog Beispiel 30a aus 2-Chlor-4-methyl-chinazolin und 4-Aminobenzonitril in Eisessig.

Ausbeute: 15,9 % der Theorie,

d. 4-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 24,8 % der Theorie, $C_{16}H_{15}N_5 \times HCl (277,33/313,79)$

Massenspektrum: M + = 277

Beispiel 41

4-[(7-Brom-4-methyl-chinoxalin-2-on-3-yl)-amino]-benzamidinhydrochlorid

a 5-Brom-2-methylamino-nitrobenzol

Hergestellt analog Beispiel 7a aus 2,5-Dibrom-nitrobenzol und Methylaminlösung in Ethanol.

Ausbeute: 92,8 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.45 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:9)

b. 5-Brom-2-methylamino-anilin

Hergestellt analog Beispiel 3d aus 5-Brom-2-methylamino-nitrobenzol unf Raney-Nickel/Wasserstoff in Essigester/Ethanol.

Ausbeute: 76,7 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 6-Brom-1-methyl-1.4-dihydro-chinoxalin-2.3-dion 360 mg (4,12 mMol) Oxalsāuredichlorid werden in 30 ml o-Dichlorbenzol vorgelegt und bei 60°C portionsweise mit 760 mg - 141 -

(3,8 mMol) 5-Brom-2-methylamino-anilin versetzt. Anschließend wird 30 Minuten bei 60°C und 60 Minuten bei 130°C gerührt. Nach Abkühlung wird das kristalline Produkt abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 650 mg (67,7 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.3 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d. 6-Brom-3-chlor-1-methyl-1H-chinoxalin-2-on

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 6-Brom-1-methyl-1,4-dihydro-chinoxalin-2,3-dion und Phosphoroxidchlorid.

Ausbeute: 64,5 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.8 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-[(7-Brom-4-methyl-chinoxalin-2-on-3-yl)-amino]-benzo-

270 mg (1 mMol) 6-Brom-3-chlor-1-methyl-1H-chinoxalin-2-on und 240 mg (2 mMol) 4-Aminobenzonitril werden in 3 ml/Methanol auf 100°C erhitzt. Der Niederschlag wird auf 40°C abgekühlt, mit Methanol verdünnt und abgesaugt.

Ausbeute: 350 mg (98,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.28 (Kieselgel; Essigester/Petrolether 2:8)

f. 4-[(7-Brom-4-methyl-chinoxalin-2-on-3-yl)-amino]-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Brom-4-methyl-chinoxalin-2-on-3-yl)-amino]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 48,5 % der Theorie,

 $C_{16}H_{14}BrN_{5}O \times HCl (372,23/408,69)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 372/4$ (Br)

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 142 -

Beispiel 42

4-[(7-Amino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzamidin-hydrochlorid

a. 7-Amino-4-methyl-1H-[1.8]naphthyridin-2-on

20 g (0,184 Mol) 2,6-Diaminopyridin werden in 28 g (0,215 Mol) Acetessigester 2 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung wird der kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 18,5 g (46,2 % der Theorie),

 $C_9H_9N_3O \times HCl (175, 2/211, 66)$

Massenspektrum: M + = 175

b. 2-Chlor-4-methyl-7-amino-[1,8]naphthyridin

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 7-Amino-4-methyl-1H-[1,8]-naphthyridin-2-on und Phosphoroxychlorid.

Ausbeute: 95,5 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

c. 4-[(7-Amino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzo-nitril

Hergestellt analog Beispiel 27d aus 2-Chlor-4-methyl-7-amino-[1,8]naphthyridin und 4-Hydroxybenzonitril.

Ausbeute: 37,9 % der Theorie,

d. 4-[(7-Amino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzami-din-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Amino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]-benzonitril und Salzsäure/Ammonium-carbonat in Ethanol.

Ausbeute: 52,8 % der Theorie,

 $C_{16}H_{15}N_5O \times HCl (293,3/329,76)$

WO 99/54313

- 143 ~

Analog werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-{[7-(4-Ethoxycarbonyl-n-butylamino)-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl]-oxy}-benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 24,2 % der Theorie,

 $C_{23}H_{27}N_5O_3 \times HCl (421,5/457,96)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 422$

(2) 4-[(7-Acetylamino-4-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)-oxy]benzamidin-hydrochlorid

Ausbeute: 44,4 % der Theorie,

 $C_{18}H_{17}N_5O_2 \times HCl$ (335,36/371,87)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 336$

Beispiel 43

4-[(7-Brom-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)methyll-benzamidin-hydrochlorid

a. 5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ol-hydrobromid

Zu einer Suspension von 10,0 g (0,071 Mol) 2-Hydroxy-3-nitropyridin in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff werden unter Eiskühlung 3,6 ml Brom zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert, das kristalline Produkt abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 7,5 g (35,1 % der Theorie).

b. 5-Brom-2-chlor-3-nitro-pyridin

Hergestellt analog Beispiel 27c aus 5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ol-hydrobromid und Phosphoroxidchlorid/Phosphorpentachlorid unter Rückfluß.

Ausbeute: 53,5 % der Theorie,

 R_{f} -Wert: 0.77 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 144 -

c. 5-Brom-3-nitro-2-methylamino-pyridin

Hergestellt analog Beispiel 12c aus 5-Brom-2-chlor-3-nitro-

pyridin, Methylaminlösung und Isopropanol bei 100°C.

Ausbeute: 83 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.51 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

d_3-Amino-5-brom-2-methylamino-pyridin

Hergestellt analog Beispiel 3d aus 5-Brom-3-nitro-2-methylamino-pyridin und Raney-Nickel/Wasserstoff in Essigester.

Ausbeute: 92,5 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

e. 4-[(7-Brom-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 3-Amino-5-brom-2-methyl-amino-pyridin und 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure in Ethanol.

Ausbeute: 26,2 % der Theorie,

f. 4-[(7-Brom-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido(2,3-b)pyrazin-2-yl)methyll-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(7-Brom-4-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl)methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 20,5 % der Theorie,

 $C_{16}H_{14}BrN_50 \times HCl (372,22/408,72)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 372/4$ (Br)

<u>Beispiel 44</u>

4-[(6-Chlor-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-vl)methyll-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-Amino-3-benzyloxycarbonylamino-6-chlor-pyridin

1,2 g (8,8 mMol) 2,3-Diamino-6-chlor-pyridin werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 2 ml Pyridin bei 0°C mit 2 ml Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wird mit Eiswasser versetzt, mit Eisessig auf pH 4 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9:1 und 1:1) eluiert.

Ausbeute: 0,55 g (22,5 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.62 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

b. 2-Amino-3-methylamino-6-chlor-pyridin

7,0 g (25,4 mMol) (2-Amino-4-chlor-phenyl)-carbaminsäurebenzylester werden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst, portionsweise mit 3,8 g (0,1 Mol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und anschließend 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit Eiswasser zersetzt, mit Eisessig auf pH 4 gestellt, über Kieselgur filtriert und mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert und mit Petrolether/Essigester (9:1, 8:2 und 1:1) eluiert.

Ausbeute: 1,95 g (48,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0.35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c. 4-[(6-Chlor-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyra-zin-3-yl)methyll-benzonitril

Hergestellt analog Beispiel 7f aus 2-Amino-3-methylamino-6-chlor-pyridin und 3-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-propionsäure in Ethanol.

Ausbeute: 26,2 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.66 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol/Eisessig

- 146 -

= 8:2:0,01)

d. 4-[(6-Chlor-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyra-zin-3-yl)methyll-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 4-[(6-Chlor-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl)methyl]-benzonitril und Salzsäure/Ammoniumcarbonat in Ethanol.

Ausbeute: 2,5 % der Theorie,

 $C_{16}H_{14}ClN_5O \times HCl (327,78/364,25)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 328/30$ (C1)

Beispiel 45

5-{[6-(1-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-(pyr-rolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

a. 2-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester

Zu einer Lösung von 8.1 ml (85 mMol) Diisopropylamin in 20 ml Tetrahydrofuran werden bei -78°C 35 ml einer 1.6 molaren Lösung von n-Butyllithium (61 mMol) in Hexan zugetropft. Anschließend wird eine Lösung von 10.0 g (50 mMol) 2-(4-Chlor-phenyl)-propionsäuremethylester in 30 ml Tetrahydrofuran bei -78°C zugetropft. In das Reaktionsgemisch wird anschließend bei -20°C für 30 Minuten gasförmiges Formaldehyd eingeleitet. Nach Zugabe von 5%iger Citronensäure und Eisessig wird mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit 1N Schwefelsäure, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei mit Cyclohexan/Essigester (19:1; 9:1; 4:1; 1:1; und 0:1) eluiert wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 9.7 g (84% der Theorie) gelbes Öl,

Rf-Wert: 0.25 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 4:1)

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 147 -

b. (4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure Hergestellt analog Beispiel 10 aus 2-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäuremethylester und Natronlauge in Ethanol.

Ausbeute: 83% der Theorie,

Rf-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Cyclohexan = 2:1 +

Eisessig)

c. 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2-methyl-3-nitrooxy-propionsäure Hergestellt analog Beispiel 1b aus 2-(4-Chlor-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure und Salpetersäure.

Ausbeute: 90% der Theorie. Schmelzpunkt: 129°C-132°C $C_{10}H_9ClN_2O_7$ (304.64)

d. 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-2-methyl-3-hydroxy-propionsäure Hergestellt analog Beispiel 14b aus 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-3-nitrooxy-2-methyl-propionsäure und 6N Salzsäure in Dioxan. Ausbeute: 98% der Theorie,

 $C_{10}H_{10}Clno_5$ (259.65)

Massenspektrum: $(M-H)^{T} = 258/60$ (C1) $(2M-H)^{-} = 517/9 (Cl2)$

e. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-hydroxy-propionsäure

Hergestellt analog Beispiel 7a aus 2-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure und N-Methyl-benzylamin.

Ausbeute: 81 % der Theorie,

 $C_{18}H_{20}ClN_{2}O_{5}$ (344.37)

Massenspektrum: M' = 344

f. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on Hergestellt analog Beispiel 2a aus 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-

3-nitro-phenyl]-3-hydroxy-2-methyl-propionsäure und Pyrrolidin.

Ausbeute: 96% der Theorie,

 $C_{22}H_{27}N_3O_4$ (397.48)

- 148 -

Massenspektrum: M* = 398 $(M+Na)^{-} = 420$

g. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-methansulfonyloxy-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on Eine Lösung von 1.2 g (3.0 mMol) 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-hydroxy-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on in 20 ml Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur mit 1.3 ml (9.3 mMol) Triethylamin versetzt. Anschließend werden bei 2-5°C 0.27 ml (3.5 mMol) Methansulfonylchlorid zugetropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird der gebildete Niederschlag abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.4 g (98% der Theorie).

h. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on Eine Lösung von 1.4 g (2.9 mMol) 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-methansulfonyloxy-1-pyrrolidin-1-ylpropan-1-on in 10 ml Dimethylformamid wird mit 20 ml einer 40%igen wäßrigen Methylaminlösung versetzt und 70 Minuten auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel gereinigt, wobei als Elutionsmittel Essigester/Ethanol (10:1, 9:1, 4:1 + 1% konz. Ammoniak) verwendet wird. Die einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 740 mg (61% der Theorie),

Rf-Wert: 0.45 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1

+ 0.1 % Ammoniak)

WO 99/54313

```
- 149 -
```

i. 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-pyrrolidin-1-vl-propan-1-on

Hergestellt analog Beispiel 7d aus 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-methylamino-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on und Malonsäure-methylester-chlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.65 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1

+ 0.1 % Ammoniak)

 $C_{27}H_{34}N_4O_6$ (510.60)

Massenspektrum: (M-H) = 509 $(M+Na)^* = 533$

j. 2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-methyl-3-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on Hergestellt analog Beispiel 1d aus 2-[4-(N-Benzyl-methylamino)-3-nitro-phenyl]-2-methyl-3-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on und Wasserstoff/Palladium auf Aktivkohle.

Ausbeute: 100% der Theorie,

Rf-Wert: 0.40 (Kieselgel; Essigester/Ethanol = 9:1

+ 0.1 % Ammoniak)

 $C_{20}H_{30}N_4O_4$ (390.49)

Massenspektrum: M+ = 390

k. 5-{[6-(1-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl)-methyll-benzonitril Hergestellt analog Beispiel 7f aus 2-(4-Methylamino-3-amino-

phenyl)-2-methyl-3-(N-methoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino) -1-pyrrolidin-1-yl-propan-1-on und 3-(4-Cyano-phenyl) -2-oxo-propionsäure in Ethanol.

Ausbeute: 23 % der Theorie,

Rf-Wert: 0.55 (Kieselgel; Essigester/Ethanol 9:1)

 $C_{31}H_{39}N_5O_5$ (557.65)

Massenspektrum: (M-H) = 556

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 150 -

$(M+Na)^* = 580$

1. 5-{[6-(1-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yll-methyl}-benzamidin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 5-{[6-(1-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbonyl-methylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)ethyl)-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzonitril
und Salzsäure/Ammonioumcarbonat.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

 $C_{31}H_{38}N_6O_5 \times HCl (574.69/611.14)$

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 575$

 $(M-H)^+ = 573$

 $(M+Na)^{+} = 609/611$

Beispiel 46

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff 75,0 mg
Mannitol 50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 47

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff

35,0 mg

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 151 -

Mannitol

100,0 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 48

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| (1) | Wirkstoff | 50,0 | mg |
|-----|---------------------|-------|----|
| (2) | Milchzucker | 98,0 | mg |
| (3) | Maisstärke | 50,0 | mg |
| (4) | Polyvinylpyrrolidon | 15,0 | mg |
| | Magnesiumstearat | 2.0 | mg |
| • | - | 215,0 | mg |

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 49

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff

350,0 mg

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 152 -

| (2) | Milchzucker | 136,0 | mg |
|-----|---------------------|-------|----|
| (3) | Maisstärke | 80,0 | mg |
| (4) | Polyvinylpyrrolidon | 30,0 | mg |
| (5) | Magnesiumstearat | 4.0 | пg |
| | | 600,0 | mg |

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 50

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| (1) | Wirkstoff | 50,0 mg |
|-----|--------------------------|-------------------|
| (2) | Maisstärke getrocknet | 58,0 mg |
| (3) | Milchzucker pulverisiert | 50,0 mg |
| (4) | Magnesiumstearat | <u> 2.0 mg</u> |
| | _ | 160,0 mg |

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 153 -

Beispiel 51

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

| (1) | Wirkstoff | 350,0 | mg |
|-----|--------------------------|-------|----|
| (2) | Maisstärke getrocknet | 46,0 | mg |
| (3) | Milchzucker pulverisiert | 30,0 | mg |
| (4) | Magnesiumstearat | 4.0 | шg |
| | _ | 430,0 | mg |

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe O abgefüllt.

Beispiel 52

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

| Wirkstoff | | 100,0 mg |
|----------------------|-----------|------------|
| Polyethylenglykol (M | .G. 1500) | 600,0 mg |
| Polyethylenglykol (M | | 460,0 mg |
| Polyethylensorbitanm | | 840.0 mg |
| | | 2 000,0 mg |

Herstellung:

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 154 -

<u>Patentansprüche</u>

1. Bicyclen der allgemeinen Formel

$$R_a$$
 - Het - A - Ar - R_b ,(I)

in der

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine $C_{1:3}$ -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-C1.3-alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het eine 1-(C₁₋₃-Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydro-thieno[2,3-b]pyrazinylgruppe,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen-, Phthalazinylen-, Cinnolinylen- oder Chinoxalinylenring, die jeweils im aromatischen heterocyclischen Teil durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)aminogruppe substituiert sein können,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen- oder Chinoxalinylenring, die im hetereocyclischen Teil di- oder tetrahydriert sind, wobei in einem der vorstehend erwähnten dihydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine C_{1-1} -Alkylgruppe WO 99/54313

- 155 -

substituiert sein können, eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe ersetzt ist, oder in einem der vorstehend erwähnten tetrahydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind, und der Phenylteil der vorstehend erwähnten bicyclischen Ringe, in denen zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, mit dem Rest R_a verknüpft ist,

 R_a ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{2-3} -Alkenyl- oder C_{2-3} -Alkinylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl- oder Carboxygruppe substituiert sein können,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino- oder $Carboxy-C_{1-3}-alkylcarbonylaminogruppe$ substituiert ist,

eine R_1 -CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch eine oder zwei zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, oder

eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_{i} -CO-Gruppe substituiert ist, in denen

R₁ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidinound Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C1.3-Alkyl-, Carb $oxy-C_{1-3}$ -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}-Alkyl)$ -amino-n- C_{2-4} -alkylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt,

eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxygruppen substituiert ist,

eine C, -Alkylgruppe, die

durch eine C_{1-3} -Alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl-, HOOC- C_{1-3} -alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl-, Tetrazolyl- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -, R_2NR_3 - oder R_2NR_3 - C_{1-3} -alkyl-Gruppe und

durch eine Carboxy-, Aminocarbonyl-, $C_{1.3}$ -Alkylaminocarbonyl-, $Di-(C_{1.3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder $C_{5.7}$ -Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der $C_{5.7}$ -Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei $C_{1.3}$ -Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten $C_{1.3}$ -Alkylaminocarbonyl-, $Di-(C_{1.3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder $C_{5.7}$ -Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der $C_{1.4}$ -Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, in denen

 R_2 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_1 ,-Alkylgruppe und

WO 99/54313

R, ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl- Y_2 -, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_1 - C_{1-3} -alkyl- Y_2 -, C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe oder

- 157 -

R₂ und R₃ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y, eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

 Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonyl-gruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R_2NR_3 -Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y_1 und Y_2 vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkanoyl- oder Carboxy- C_{1-4} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

eine Hydroxyimino- C_{1-3} -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl-, Carboxy-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-aminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-1-Alkylgruppe und durch

eine Carboxy- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloal-kyl-, C_{1-6} -Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylami-no- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkylaminogruppe. Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy- C_{1-1} -alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C_{1-5} -Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylsulfonylgruppe oder eine $C_{1.5}$ -Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Amino-, $C_{1.3}$ -Alkylamino- oder Di- $(C_{1.3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

WO 99/54313 PCT/EP99/02464

eine Imidazolidin-2-on-1-yl-Gruppe, die in 3-Stellung durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann, oder

eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{4-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy- C_{1-1} -alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann, und

R_b eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Carboxygruppen können außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein oder

die bei der Definition der vorstehend erwähnten Resten erwähnten Amino- und Iminogruppen können außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein,

deren Tautomere, Stereoisomere, Gemische und Salze.

2. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Difluormethylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mono- oder disubstituierte Methylengruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C1.3-Alkyl-

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 160 -

gruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het eine $1-(C_{1-3}-Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydro-thieno[2,3-b]pyra$ zinylgruppe,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen-, Phthalazinylen-, Cinnolinylen- oder Chinoxalinylenring, die jeweils im aromatischen hetereocyclischen Teil durch eine C1.,-Alkyl-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)aminogruppe substituiert sein können,

einen Chinolinylen-, Isochinolinylen-, Chinazolinylen- oder Chinoxalinylenring, die im hetereocyclischen Teil di- oder tetrahydriert sind, wobei in einem der vorstehend erwähnten dihydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine C.,-Alkylgruppe substituiert sein können, eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe ersetzt ist, oder in einem der vorstehend erwähnten tetrahydrierten Ringe, die zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können, zwei zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sind, und der Phenylteil der vorstehend erwähnten bicyclischen Ringe, in denen zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, mit dem Rest R verknüpft ist,

R, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{2-3} -Alkenyl- oder C_{2-3} -Alkinylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonylamino- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine C1-4-Alkylgruppe, die durch eine oder zwei Carboxy- oder C,,-Alkoxycarbonylgruppen

oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C1.1-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C1.3-Alkyl)-carboxy-C1.3-alkylamino- oder N-(C1.3-Alkyl)- C_{1-3} -alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei C,.,-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C1.3-Alkanoyl-, Carboxy-C₁₋₄-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₄-alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

eine $Hydroxyimino-C_{1-3}$ -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{5-6} -Cycloalkenylgruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkanoyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl- $C_{1.3}$ -alkyl-, Carboxy- $C_{1.3}$ -alkylcarbonyl-, $C_{1.3}$ -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{i-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1.3-Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C1.6-Alkyl-, C5.7-Cycloal-

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 162 -

kyl-, C1-6-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C, -Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C, -alkyl- oder Tetrazolyl-C, -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Amino- C_{1-3} -alkyl-, C1-3-Alkylamino-C1-3-alkyl- oder Di-(C1-3-alkyl)-amino-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C1-3-alkylcarbonyl-, $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-$, Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, Te $trazolyl-C_{i-3}-alkylcarbonyl-$, $Carboxy-C_{i-3}-alkylaminocarbonyl$ oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C1-5-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alk $oxycarbonyl-C_{i-3}-alkylgruppe$ substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine $C_{1.5}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann.

eine Phenylsulfonylgruppe oder eine $C_{1.5}$ -Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Amino-, C1-3-Alkylamino- oder Di-(C1.1-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann,

WO 99/54313

eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine $Carboxy-C_{1-3}-alkyl-$ oder $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe$ substituiert sein kann,

- 163 -

eine C_{1-7} -Cycloalkylgruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{4-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy-C1-3-alkylcarbonyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylcarbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine R_1 -CO-C H_2 -Gruppe, die im Methylenteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, oder

eine C_{1-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_i -CO-Gruppe substituiert ist, wobei

 R_1 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidinound Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl-, $Carboxy-C_{1-3}-alkyl-$, $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-$, $Carboxy-C_{1-3}-alkyl C_{i-1}$ -alkylaminocarbony-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylaminocarbonyl- oder Di-(C1-3-Alkyl)-amino-n-C2-4-alkylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C1.3-Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe darstellt,

und R_{b} eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine C_{i-16} -Alkoxycarbonylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 164 -

deren Tautomere, Stereoisomere, Gemische und Salze.

3. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, in denen

Het eine 1,3-Dicxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 1-Oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, Chinolin-2-yl-, 1,4-Dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl-, 4H-Chinazolin-4-on-3-yl-, 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-, 2-0xo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 2-Thio-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, 1,8-Naphthyridin-2-yl-, 3-0xo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl- oder 2-0xo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl-Gruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

4. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Phenylen- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengruppe,

Het eine 4,4-Di-(C1-3-Alkyl)-1,3-dioxo-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-1-oxo-1,2-dihydro-1H-isochinolin-2-yl-, 4-(C_{1-3} -Alkyl)-chinolin-2-yl-, 4-Amino-chinazolin-2-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkylamino)-chinazolin-2-yl-, 4-Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- $\label{eq:chinacolin-2-yl-, 4-(C_1-3-Alkyl)-chinacolin-2-yl-, 3-(C_1-3-Al-2-yl-, 3-(C_1-3-3-Al-2-yl-, 3-(C_1-3-3-Al-2-yl-, 3-(C_1-3-2-yl-, 3-(C_1-3-2$ kyl)-4H-chinazolin-4-on-2-yl-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin-2-yl-, 1-(C1-3-Alkyl)-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-, $1-(C_{1-3}-Alkyl)-2-thio-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-,$ $1-(C_{1-3}-Alkyl)-1,8-naphthyridin-2-yl-,3-0xo-3,4-dihydro-$ pyrido[2,3-b]pyrazin-2-yl- oder 2-0xo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest Ra verknüpft sind,

R, ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{2-3} -Alkenyl- oder C_{2-3} -Alkinylgruppe, welche durch eine Hydroxymethyl-, Carboxy- oder C1-3-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein können,

eine C_{i-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{i-3} -Alkanoylamino-, Carb- $\verb|oxy-C_{1-3}-alkylcarbonylamino-| oder C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-| oxy-C_{1-3}-alkyl-| oxy-C$ carbonylaminogruppe substituiert ist,

eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe

oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-, $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -carboxy- C_{1-3} -alkylamino- oder $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ - C_{1-3} -alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{1-4} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-4} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

eine $Hydroxyimino-C_{1-3}$ -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine $C_{s-\epsilon}$ -Cycloalkyl- oder $C_{s-\epsilon}$ -Cycloalkenylengruppe,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1.3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl-,

Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine C_{i-3} -Alkanoyl-, Carboxy- C_{i-3} -alkyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} alkylcarbonyl-, Carboxy-C1.3-alkylaminocarbonyl- oder C1.3-Alkoxycarbonyl-C,-,-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C1-3-alkylaminocarbonyl- oder C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, C₁₋₆-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C1-3-Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alk $oxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl- oder Tetrazolyl-C_{1-3}-alkylgruppe ersetzt$ ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidgruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine $C_{1-\epsilon}$ -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C:-,-alkylcarbonyl-, $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-$, Carboxy- C_{i-1} -alkylsulfonyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylsulfonyl-, Te- $\verb|trazolyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, Carboxy-C_{1-3}-alkylaminocarbonyl-|$ oder C_{i-1} -Alkoxycarbonyl- C_{i-1} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 167 -

eine Piperidinogruppe, in der in 2-Stellung eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C1-5-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alk $oxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe$ substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine C1.5-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylsulfonyl- oder C_{1-5} -Alkylsulfonylgruppe, in der der Alkylteil durch eine Di-C1-3-Alkylaminogruppe substituiert sein kann,

eine Imidazolidin-2-on-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine $Carboxy-C_{1-3}-alkyl-$ oder $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylgruppe$ substituiert ist,

eine C_{2-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine ${\tt Carboxy-C_{1-3}-alkylcarbonyl-\ oder\ C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-carbonyl-C_{1-3}-alkyl-carbony$ carbonylgruppe ersetzt ist,

eine R₁-CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch eine oder zwei C1.3-Alkylgruppen substituiert ist, oder

eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R_{i} -CO-Gruppe substituiert ist, wobei

 R_1 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidinound Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C1.3-Alkyl-, Carb $oxy-C_{1-3}-alkyl-$, $C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkyl-$, CarboxyWO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 168 -

C_{1.3}-alkylaminocarbonyl- oder C_{1.3}-Alkoxycarbonyl-C_{1.3}-alkyl- aminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine $C_{1,3}$ -Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe darstellt,

und R_b eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,-11,12,13,14,15,-16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenan-thren-3-yl]-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, Stereoisomere, Gemische und Salze.

5. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,

Ar eine Phenylengruppe,

Het eine $4-(C_{1-3}-Alkyl)$ -chinolin-2-yl- oder $1-(C_{1-3}-Alkyl)$ -2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest R_a verknüpft sind,

R, ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch eine C_{1-3} -Alkanoylamino-, Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine $C_{1\cdot 4}$ -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder $C_{1\cdot 3}$ -Alkoxy-carbonylgruppe

oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonyl-

gruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{i-3} -alkylamino-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl) -carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl) - C_{i-3} -alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylaminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich durch eine oder zwei C, -Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R₁-CO-CH₂-Gruppe, die im Methylenteil durch eine oder zwei C_{i-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder

eine C_{3-6} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R,-CO-Gruppe substituiert ist, in denen

R₁ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder N-(C1-3-Alkyl)piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine $C_{1\cdot 3}$ -Alkyl-, Carboxy- $C_{1\cdot 3}$ alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, oder

eine gegebenenfalls durch eine C1-3-Alkylgruppe substituierte Pyrazolylgruppe darstellt,

eine $Hydroxyimino-C_{1-3}$ -alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl-, Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Nitro- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine $C_{1.3}$ -Alkanoyl-, Carboxy- $C_{1.3}$ -alkyl-, $C_{1.3}$ -Alkoxycarbonyl-

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 170 -

 C_{1-3} -alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxy $carbonyl-C_{i-3}-alkylaminocarbonylgruppe$ substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkylgruppe und durch eine Carboxy-, C1-3-Alkoxycarbonyl-, Carboxy-C1.3-alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C1.6-Alkyl-, C5-7-Cycloalkyl-, C1-6-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C1.3-Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy-C1-3-alkylsulfonamido-, C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-6} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C1-3-alkylcarbonyl-, $C_{1.3}$ -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, Te $trazolyl-C_{1-3}-alkyl-$, $Carboxy-C_{1-1}-alkylaminocarbonyl- oder <math>C_{1-3}-alkyl-$ Alkoxycarbonyl-C1.3-alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C1.5-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C,.,-alkyl- oder C,.,-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe, welche zusätzlich durch eine $C_{\iota-5}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

- 171 -

eine $C_{3.7}$ -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine $C_{5.7}$ -Cycloalkylamino- oder $C_{1.4}$ -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine Carboxy- $C_{1.3}$ -alkylcarbonyl- oder $C_{1.3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1.3}$ -alkylcarbonylgruppe ersetzt ist, und

 R_b eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-he-xyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetra-decahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonylgruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, Stereoisomere, Gemische und Salze.

6. Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

A ein Sauerstoffatom, eine Methylen- oder Iminogruppe,

Ar eine 1,4-Phenylengruppe,

Het eine 4-Methyl-chinolin-2-yl- oder 1-Methyl-2-oxo-1,2-dihy-dro-chinoxalin-3-yl-Gruppe, die jeweils mit dem Phenylteil mit dem Rest R, verknüpft sind,

R, ein Wasserstoffatom,

eine $C_{1\cdot 3}$ -Alkylgruppe, die durch eine $C_{1\cdot 3}$ -Alkanoylamino-, Carboxy- $C_{1\cdot 3}$ -alkylcarbonylamino- oder $C_{1\cdot 3}$ -Alkoxycarbonyl- $C_{1\cdot 3}$ -alkylcarbonylaminogruppe substituiert ist,

eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- carbonylgruppe

oder durch eine Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonyl- gruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylamino-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino-,

WO 99/54313

 $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -carboxy- C_{1-3} -alkylamino- oder $N-(C_{1-3}-Alkyl)$ -C1-3-alkoxycarbonyl-C1-3-alkylaminogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Pyrrolidino- und Piperidinoteile zu-

- 172 -

sätzlich durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein können,

eine R.-CO-CH2-Gruppe, die im Methylenteil durch eine zwei oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert ist, oder

eine C3.6-Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine R₁-CO-Gruppe substituiert ist, in denen

R, eine Hydroxy-, C1-3-Alkoxy-, Amino-, C1-3-Alkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder N-(C1.3-Alkyl)-piperazinogruppe substituiert ist, wobei die vorstehend erwähnten Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Pyrrolidino- und Piperidinogruppen zusätzlich durch eine C_{i-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{i-3} -alkyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl-C1-3-alkyl-, Carboxy-C1-3-alkylaminocarbonyloder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein können und an die vorstehend erwähnten Pyrrolidinoteile zusätzlich über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine Phenylgruppe ankondensiert sein kann, oder eine 1- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-pyrazolyl-5-yl-Gruppe darstellt,

eine Hydroxyimino-C1-1-alkylengruppe, die am Sauerstoffatom durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine C1-3-Alkyl-, C2-3-Alkenyl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- oder Aminogruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe zusätzlich durch eine Carboxy- C_{i-3} -alkyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkyl-, Carboxy- C_{i-3} alkylaminocarbonyl- oder C1-3-Alkoxycarbonyl-C1-3-alkylaminocarbonylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch eine Methylgruppe und durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkylaminocarbonyloder C_{i-1} -Alkoxycarbonyl- C_{i-1} -alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine Carbonylgruppe, die durch eine C1.6-Alkyl-, C5.7-Cycloalkyl-, C1-6-Alkylamino-, Phenylamino- oder Pyridylaminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkylteil zusätzlich durch eine C1-3-Alkylgruppe substituiert sein kann und das Wasserstoffatom der vorstehend erwähnten Aminogruppen durch eine Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Tetrazolyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt ist,

eine Carboxy- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylsulfonamido-, Phenylsulfonylamido-, Naphthylsulfonylamido-, Chinolinsulfonamido- oder Isochinolinsulfonamidogruppe, in denen das Wasserstoffatom des Amidoteils durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl) $amino-C_{1-3}$ -alkylgruppe substituiert sein kann,

eine C_{1-5} -Alkylamino- oder C_{3-7} -Cycloalkylaminogruppe, in denen das Wasserstoffatom der Aminogruppe durch eine Carboxy-C1-1-al- $\label{eq:carbonyl-converse} \mbox{kylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, $Carboxy-$carbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-C_{1-3}-alkylcarbonyl-, C_{1-3}-Alkoxycarbonyl-, C_{1-3}-Alkyl-, C_{1-3} C_{i-3} -alkylsulfonyl-, C_{i-3} -Alkoxycarbonyl- C_{i-3} -alkylsulfonyl-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine C1-5-Alkylgruppe substituierte Tetrazolylgruppe,

eine in 1-Stellung durch eine Carboxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alk- $\verb"oxycarbonyl-C$_{1-3}$-alkylgruppe substituierte Imidazolylgruppe,$ welche zusätzlich durch eine $C_{1.5}$ -Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

eine C_{1-7} -Cycloalkylengruppe, die in 1-Stellung durch eine C_{5-7} -Cycloalkylamino- oder C_{1-4} -Alkylaminogruppe substituiert ist, in denen das Wasserstoffatom des Aminoteils durch eine $\texttt{Carboxy-C}_{1\cdot 3} - \texttt{alkylcarbonyl-} \ \ \texttt{oder} \ \ \texttt{C}_{1\cdot 3} - \texttt{Alkoxycarbonyl-C}_{1\cdot 3} - \texttt{alkyl-}$ WO 99/54313 PCT/EP99/02464

- 174 -

carbonylgruppe ersetzt ist, und

 R_b eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine C_{1-16} -Alkoxycarbonylgruppe oder durch eine 17-(1,5-Dimethyl-hexyl)-10,13-dimethyl-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl]-oxycarbonyl-gruppe substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

- 7. Folgende Bicyclen der allgemeinen Formel I gemäß Änspruch 1:
- (a) 4-{[6-(N-Carboxymethyl-chinolin-8-yl-sulfonylamino)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin,
- (b) 4-{[6-(1-(N-Cyclopentyl-carboxymethylcarbonylamino)-cyclo-propyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin,
- (c) 4-{[7-(N-Carboxymethylaminocarbonyl-ethylamino)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin,
- (d) 4-{[7-(N-(Pyridin-2-yl)-N-(2-carboxy-ethyl)-aminocarbonyl)-4-methyl-chinolin-2-yl]-oxo}-benzamidin,
- (e) 4-{[6-(1-Methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-1-me-thyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin,
- (f) 4-{[6-(1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-cyclopropyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydrochinoxalin-3-yl]-methyl}-benzamidin,
- (g) 5-{[6-(1-(N-Methyl-carboxymethylcarbonylaminomethyl)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-2-oxo-1,2-dihydrochino-xalin-3-yl]-methyl}-benzamidin

und deren Salze.

WO 99/54313

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, in denen Rb eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Amidinogruppen darstellt.

- 175 -

- 9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, in denen R_{b} eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, in denen R, eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernder Wirkung, einer thrombinhemmender Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.
- 11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, in denen $R_{\rm b}$ eine der in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnten Amidinogruppen darstellt, oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
- 12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß
- a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 1,4-Dihydro-2H-chinazolin-2,4-dion-3-yl)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$${\rm R_a} \xrightarrow[{\rm CO-NH-CH_2-Ar-CN}]{\rm NH_2}$$

- 176 -

in der

Ar und $R_{\rm a}$ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, in Gegenwart von einem Kohlensäurediesterderivat cyclisiert wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 4-Oxo-3, $4\text{-}dihydro\text{-}chinazolin-2\text{-}yl\text{-}Gruppe}$ und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_{a} \xrightarrow{\text{COZ}_{1}} , \text{(III)}$$

in der

Ar und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert'sind und Z_1 eine Austrittsgruppe darstellt, in Gegenwart von einem Ammoniumsalz cyclisiert wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 2-Oxo-1,2-dihydrochin-oxalin-3-yl-Gruppe und $R_{\rm b}$ eine Cyanogruppe darstellen, ein Diamin der allgemeinen Formel

$$R_{a} \xrightarrow{NHR_{5}} , (IV)$$

$$NH_{2}$$

in der

 R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und R_s ein Wasserstoffatom oder eine $C_{1\cdot 1}$ -Alkylgruppe darstellt, mit dem Keton der Formel

WO 99/54313

in der

Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, oder dessen reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird oder

- 177 -

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der A eine Methylengruppe, Het eine 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-yl-Gruppe und $R_{\mbox{\scriptsize b}}$ eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$\label{eq:rate_rate} \textbf{R}_{\textbf{a}} \xrightarrow{\text{CONH}_2} \textbf{, (VI)}$$

$$\textbf{NH-CO-CH}_2\text{-Ar-CN}$$

in der

Ar und $R_{\rm a}$ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels cyclisiert wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het über ein Stickstoffatom mit dem A verknüpft ist sowie A eine Methylengruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

in der

 R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und Het ein an ein Ringstickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom enthält, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der

A und Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und \mathbf{Z}_{2} eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

PCT/EP99/02464 WO 99/54313

- 178 -

f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der Het über eine C1-3-Alkyliminogruppe, ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom mit dem A verknüpft ist sowie A eine Methylengruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

 R_a - Het - Z_3 , (IX)

in der

R, und Het mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, daß Z_3 mit einem Kohlenstoffatom des Restes Het verknüpft ist und eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H-A'-Ar-CN , (X)

in der

Ar wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist und A' eine Imino- oder C1-3-Alkyliminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt, umgesetzt wird oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten -CONH- und -SO2NH-Gruppen darstellt, die entweder über das Stickstoffatom oder über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Rest Het verknüpft ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

> , (XI) U-Het-A-Ar-CN

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

 $V - R_a$, (XII)

in denen

A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind,

einer der Reste U oder V eine HOCO- oder $HOSO_2$ -Gruppe oder deren reaktionsfähige Derivate und der andere der Reste U oder V einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Aminoreste darstellt, der entweder über das Stickstoffatom oder über die Carbonyl- oder Sulfonylgruppe mit dem Rest Het verknüpft ist, umgesetzt wird oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a einen der für R_a eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenyl- und Alkenylreste und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$Z_4$$
-Het-A-Ar-CN , (XIII)

in der

A, Ar und Het wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und Z_4 eine Trifluormethansulfonyloxygruppe, ein Brom Cder Jodatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_6 - Z_5$$
 , (XIV)

in der

 $R_{\rm s}$ einen der für $R_{\rm s}$ eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Phenyl- und Alkenylreste darstellt und $Z_{\rm s}$ einen Boronsäurerest oder eine Tri- $(C_{\rm 1.4}$ -Alkyl)-Zinngruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Amidinogruppe darstellt, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

- 180 -

$$R_a$$
-Het-A-Ar — C NH

in der

A, Ar, Het und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und

 Z_{ϵ} eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

$$R_6NH - R_7$$
 , (XVI)

in der

 R_{ϵ} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder eine Hydroxygruppe

 R_7 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

j) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_{b} eine Amidinogruppe darstellt, die durch einen Prodrug-rest substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$$R_a$$
-Het-A-Ar — C NH NH₂

in der

A, Ar, Het und $R_{\rm a}$ wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$Z_7 - R_8$$
 , (XVIII)

in der

 R_{s} einen der eingangs erwähnten Prodrugreste und

 \mathbf{Z}_{τ} eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine p-Nitro-

phenylgruppe darstellen, umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine veresterte Carboxygruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung in eine entsprechend alkylierte Verbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkyl- oder Dialkylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, mittels Acylierung in eine entsprechende Acylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Carbonylgruppe enthält, mittels eines Schwefel einführenden Mittels in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die im Het-Teil eine Carbonylgruppe enthält, mittels eines Halogen einführenden Mittels und anschließender Umsetzung mit einem Amin in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkenyl- oder Alkinylfunktion enthält, mittels katalytischer

Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Verbindung über- geführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkenylfunktion enthält, mittels Oxidation in eine entsprechende Carbonsäure übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Enolethergruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carbonylverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine aliphatische Carbonylgruppe enthält, mittels Umsetzung mit einem Hydroxylamin in ein entsprechendes Oxim übergeführt wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.



PC./EP 99/02464

| A. CLASSIF | CATION OF SUBJECT MATTER | | | CO70401/12 |
|--|---|--------------------|---|---|
| IPC 6 | CO7D239/80 A61K31/395 Cu/ | D217/24 | C07D239/96 | C07D401/12 |
| | | | C07D403/12 | C07D403/08 |
| | CO7D239/74 CO7D239/78 CO/ | D471/04 | C07D215/22 | C07D215/38 |
| According to | International Patent Classification (IPC) or to both national | dassification an | IPC | |
| B. FIELDS | SEARCHED | | ··· | |
| Minimum do | cumentation searched (classification system followed by c | lassification symb | ots) | |
| IPC 6 | CO7D A61K | | | |
| | | | | |
| | ion searched other than minimum documentation to the ext | ent that such doo | uments are included in t | he fields searched |
| Documental | Off Searched other distributions | | | |
| | | | | |
| Electronic d | ata base consulted during the international search (name of | of data base and, | where practical, search | terms used) |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| C. DOCUM | ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | Relevant to claim No. |
| Category ' | Citation of document, with indication, where appropriate, | of the relevant p | assages | , island to seem the |
| | | | | |
| А | WO 97 21437 A (BERLEX LABORA | ATORIES, | INC.) | 1,8-10 |
| ^ | 19 June 1997 (1997-06-19) | | | |
| | page 8, line 7 - page 9, li | ine 12; c | laim 1 | |
| | | | | |
| P,X | WO 99 00371 A (BOEHRINGER IN | NGELHEIM ! | PHARMA | 1,8-10 |
| ' ' ' | KG) 7 January 1999 (1999-01- | -07) | | |
| | * page 53, compound (53); page 85 | 5-86, comp | ound (48) * | , |
| Ī | Pug. 55, 55-1 | , , | () | |
| 1 | | | | |
| 1 | | | | ļ |
| | | | | |
| 1 | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| 1 | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| İ | | | | |
| 1 | | | | |
| 1 | | | | |
| | | | | |
| | <u> </u> | | | |
| Fur | ther documents are listed in the continuation of box C. | X | Patent family membe | rs are listed in annex. |
| Fur | ther documents are listed in the continuation of box C. | Х | Patent family membe | rs are listed in annex. |
| | ther documents are listed in the continuation of box C. ategories of cited documents: | *T* la | ter document published 6 | ifter the international filing date |
| *Special o | ategories of cited documents : | *T* la | ter document published a | |
| *Special o | ategories of cited documents : nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance | "T° la | ter document published a or priority date and not in cited to understand the provention | ifter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the |
| * Special of "A" docum cons | ategories of cited documents : nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance document but published on or after the international | "T" la | ter document published a or priority date and not in cited to understand the provention overtion | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention rel or cannot be considered to |
| *A" docum cons "E" earlier fiting | ategories of cited documents : tent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance document but published on or after the international date | "T" la | ter document published a or priority date and not in cited to understand the provention ocument of particular rele- cannot be considered not involve an inventive step | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention rel or cannot be considered to when the document is taken alone |
| *Special of "A" docum cons "E" earlier filling "L" docum which | ategories of cited documents : nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance idocument but published on or after the international date international date in the cited to establish the publication date of another | "T" la | ter document published a prignished and not in sited to understand the prinvention ocument of particular rele- cannot be considered not involve an inventive step pennot be considered to | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the example, the claimed invention rel or cannot be considered to when the document is taken alone example, the claimed invention involve an inventive step when the |
| "A" docum cons "E" earlier filing "L" docum whice citati | ategories of cited documents: ment defining the general state of the lart which is not detend to be of particular relevance document but published on or after the international date lend which may throw doubts on priority claim(s) or his cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or | "T" la | ter document published a or priority date and not in cited to understand the priorition ocument of particular rele- cannot be considered no involve an inventive step ocument of particular rele- cannot be considered to | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention when the document is taken alone evance; the claimed invention must be one or more other such document is the one or more other such document. |
| * Special of "A" docum cons "E" earlier fiting "L" docum white citatii "O" docum cothe | ategories of cited documents: nent defining the general state of the lart which is not idered to be of particular relevance of document but published on or after the international date the definition of the cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or rimeans. | "T" la | ter document published a or priority date and not in cited to understand the priorition ocument of particular rele- cannot be considered no involve an inventive step ocument of particular rele- cannot be considered to | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the example, the claimed invention rel or cannot be considered to when the document is taken alone example, the claimed invention involve an inventive step when the |
| "Special of cons cons "E" earlier filing "L" docum which could could be cons cons cons cons cons cons cons cons | ategories of cited documents: ment defining the general state of the lart which is not detend to be of particular relevance document but published on or after the international date lend which may throw doubts on priority claim(s) or his cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or | "T" la | ter document published a or priority date and not in cited to understand the priorition ocument of particular rele- cannot be considered not involve an inventive step ocument of particular rele- cannot be considered to document is combined to ments, such combination | water the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention reli or cannot be considered to when the document is taken alone wance; the claimed invention involve an inventive step when the thing obvious to a person skilled |
| "A" docum cons "E" earlier filting "L" docum which constitute to the constitute to t | ategories of cited documents: nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance. document but published on or after the international date date international date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or rimeans enert published prior to the international filling date but than the priority date claimed | "T" ia | ter document published a or priority date and not in cited to understand the provention ocument of particular rela- cannot be considered no nvolve an inventive step ocument of particular rela- cannol be considered to document is combined w ments, such combination in the art. | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention reli or cannot be considered to when the document is taken alone evance; the claimed invention movive an inventive step when the thing or more other such documents on the person skilled same patent family |
| "A" docum cons "E" earlier filting "L" docum which constitute to the constitute to t | ategories of cited documents: nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance. document but published on or after the international date date. In cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or reasns enert published prior to the international filing date but | "T" ia | ter document published a or priority date and not in sited to understand the pi nivention ocument of particular rele- cannot be considered no nivolve an inventive step ocument of particular rele- cannot be considered to document is combined we ments, such combination in the art. | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention reli or cannot be considered to when the document is taken alone evance; the claimed invention movive an inventive step when the thing or more other such documents on the person skilled same patent family |
| "A" docum cons "E" earlier fitting "L" docum white crtati "O" docum atter "P" docum later | ategories of cited documents: nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance. document but published on or after the international date are which may throw doubts on priority claim(s) or his cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means are the published prior to the international filling date but than the priority date daimed. | "T" ia | ter document published a or priority date and not in sited to understand the pi nivention ocument of particular rele- cannot be considered no nivolve an inventive step ocument of particular rele- cannot be considered to document is combined we ments, such combination in the art. | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention reli or cannot be considered to when the document is taken alone evance; the claimed invention movive an inventive step when the thing or more other such documents on the person skilled same patent family |
| "A" docum cons "E" earlier fitting "L" docum white crtati "O" docum atter "P" docum later | ategories of cited documents: nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance. document but published on or after the international date date international date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or rimeans enert published prior to the international filling date but than the priority date claimed | "T" la | ter document published a priority date and not in sited to understand the privention ocument of particular relectannot be considered not involve an inventive step ocument of particular relectannot be considered to document is combined with the art. Ocument member of the integral published ocument member of the integral published with the art. | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention reli or cannot be considered to when the document is taken alone evance; the claimed invention movive an inventive step when the thing or more other such documents on the person skilled same patent family |
| "A" docum cons "E" earlier filting "L" docum white creati "O" docum othe "P" docum later Date of the | ategories of cited documents: nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance. document but published on or after the international date are the which may throw doubts on priority claim(s) or his cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or rimeans anent published prior to the international filling date but than the priority date claimed actual completion of the international search 7 September 1999 It mailing address of the ISA | "T" la | ter document published a or priority date and not in cited to understand the privention ocument of particular rele- cannot be considered not involve an inventive step ocument of particular rele- cannot be considered to document is combined with ments, such combination in the art, ocument member of the | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention reli or cannot be considered to when the document is taken alone evance; the claimed invention movive an inventive step when the thing or more other such documents on the person skilled same patent family |
| "A" docum cons "E" earlier filting "L" docum white creati "O" docum othe "P" docum later Date of the | ategories of cited documents: nent defining the general state of the art which is not idered to be of particular relevance. document but published on or after the international date are which may throw doubts on priority claim(s) or his cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or rimeans enent published prior to the international filling date but than the priority date claimed. 7 September 1999 | "T" la | ter document published a priority date and not in sited to understand the privention ocument of particular relectannot be considered not involve an inventive step ocument of particular relectannot be considered to document is combined with the art. Ocument member of the integral published ocument member of the integral published with the art. | inter the international filing date conflict with the application but inciple or theory underlying the evance; the claimed invention reli or cannot be considered to when the document is taken alone evance; the claimed invention movive an inventive step when the thing or more other such documents on the person skilled same patent family |

1



| Internation Application No |
|----------------------------|
| PC./EP 99/02464 |

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D401/08 //(C07D471/04,241:00, | ,221:00) |
|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classific | attion and IPC |
| B. FIELDS SEARCHED | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification | on symbols) |
| | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that s | such documents are included in the fields searched |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base | se and. where practical search terms used) |
| | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | |
| Category Citation of document, with indication, where appropriate, of the rel | levant passages Relevant to claim No. |
| | } |
| Further documents are listed in the continuation of box C. | X Patent family members are listed in annex. |
| * Special categories of cited documents: 'A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. 'E" earlier document but published on or after the international filling date. 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified). 'O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means. 'P" document published prior to the international filling date but later than the priority date daimed. Oate of the actual completion of the international search. | T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340–3016 | Authorized officer Van Bijlen, H |

1

NATIONAL SEARCH REPORT

itormation on patent family members

Internal Application No PC , EP 99/02464

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|-------|-------------------|-------------------------|------------|---------------------|
| WO 9721437 | A | 19-06-1997 | US | 5849759 A | 15-12-1998 |
| | | | AU | 700894 B | 14-01-1999 |
| | | | AU | 1395697 A | 03-07-1997 |
| | | | CN | 1209062 A | 24-02-1999 |
| | | | CZ | 9801776 A | 16-09-1998 |
| | | | EP | 0865281 A | 23-09-1998 |
| • | | | NO | 982606 A | 10-08-1998 |
| | | | PL | 327169 A | 23-11-1998 |
| | | | SK | 74698 A | 02-12-1998 |
| WO 9900371 | А | 07-01-1999 | DE | 19727117 A | 07-01-1999 |
| MO 3300371 | 71 | V. V. 1333 | AU | 8727998 A | 19-01-1999 |

Inter the Aktenzeichen
PC./EP 99/02464

| | | PC./EP 9: | 7/ 02404 |
|---|--|--|--|
| IPK 6 | FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES CO7D239/80 A61K31/395 C07D217/2 C07D239/91 C07D403/04 C07D401/0 C07D239/74 C07D239/78 C07D471/0 cernationalen Patentklasstrikation (IPK) oder nach der nationalen Klass | 04 C07D403/12 C070 04 C07D215/22 C070 | 0401/12 0403/08 0215/38 |
| | ACHIERTE GEBIETE | | |
| | ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol CO7D A61K | 0) | |
| | te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow | | |
| Während de | r internationalen Recherche konsuttierte elektronische Oatenbank (Na | uπe der Datenbank und evtl. verwendete | Suchbegriffe) |
| C. ALS WE | SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe | der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | WO 97 21437 A (BERLEX LABORATORIE 19. Juni 1997 (1997-06-19) Seite 8, Zeile 7 - Seite 9, Zeil Anspruch 1 | | 1,8-10 |
| P,X | WO 99 00371 A (BOEHRINGER INGELHE KG) 7. Januar 1999 (1999-01-07) * Seite 53, Verbindung (53); Seit Verbindung (48) * | 1 | 1,8-10 |
| | itere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu nehmen | X . Siehe Anhang Patentfamilie | |
| * Besonde 'A' Veröff aber "E' ältere: Anm "L' Veröff sche ande: soll o ausg "O' Veröf eine | re Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : lentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist s Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen eldedatum veröffentlicht worden ist enttlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhalt er- einen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer eren im Rechercherbericht genannten Veröffentlichung belegt werden oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie geführt) fentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht fentlichung, die vor dem internationalen Anmekledatum, aber nach beanspruchten Prioritätedatum veröffentlicht worden ist | kann nicht als auf erfinderischer Tä werden, wenn die Veröffentlichung Veröffentlichungen dieser Kategorie diese Verbindung für einen Fachma "&" Veröffentlichung, die Mitglied dersef | cht worden ist und mit der nur zum Verständnis des der ps oder der ihr zugrundetlegenden deutung; die beanspruchte Erfindun itrichung nicht als neu oder auf brachtet werden deutung; die beanspruchte Erfindun igkeit beruhend betrachtet mit einer oder mehreren anderen ein verbindung gebracht wird und ann naheliegend ist ben Patentfamilie ist |
| | s Abschlusses der internationalen Recherche | Absendedatum des internationalen | Recherchenberichts |
| 1 | 7 0 L-L-1000 | 20/09/1999 | |
| | 7. September 1999 | Bevollmächtigter Bediensteter | |

1

Internales Aktenzeichen PC./EP 99/02464

| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANGES IPK 6 C07D401/08 //(C07D471/04,241:00,2 | 221:00) |
|--|--|
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass | rikation und der IPK |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole |) |
| | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow | eit diese unter die recherchierten Gebiete fallen |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Na | me der Datenbank und evtt, verwendste Suchbegriffe) |
| | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | |
| Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe | der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. |
| | |
| | |
| | |
| Weitere Veräffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu | X Siehe Anhang Patentfamilie |
| *Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Ookument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zwefelhatt erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbencht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist | "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondem nur zum Verständnis des der Erlindung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erlindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erlinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erlindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derseben Patentlamilie ist |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 7. September 1999 | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehords Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016 | Bevollmächtigter Bediensteler Van Bijlen, H |

1

INTERNATIONALEM ECHERCHENBERICHT

Angeben zu Veröffentlich ...n., die zur selben Patentfamilie gehören

PC./EP 99/02464

| lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentlamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|------------|---|-------------------------------|--|--|--|
| | WO 9721437 | A | 19-06-1997 | US AU CN CZ EP NO PL SK | 5849759 A 700894 B 1395697 A 1209062 A 9801776 A 0865281 A 982606 A 327169 A 74698 A | 15-12-1998 14-01-1999 03-07-1997 24-02-1999 16-09-1998 23-09-1998 10-08-1998 23-11-1998 02-12-1998 |
| | WO 9900371 | Α | 07-01-1999 | DE AU | 19727117 A 8727998 A | 07-01-1999 19-01-1999 |